

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N^o 490

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le lundi 11 juillet 1898, à 1 heure

PAR

F. PÉCHOUTRE

Né à Trentels (Lot-et-Garonne), le 18 juillet 1859

AGRÉGÉ DES SCIENCES NATURELLES

LÉSIONS MÉDULLAIRES

DANS

LE TÉTANOS

ET

MÉCANISME DES CONTRACTURES

Président : M. RAYMOND, professeur

*Juges : MM. { KIRMISSON, professeur
 { POIRIER et LEJARS, agrégés*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical

PARIS

GEORGES CARRÉ et C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

490

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Lundi 11 juillet 1898 à 1 heure

PAR

F. PÉCHOUTRE

Né à Trentels (Lot-et-Garonne) le 18 juillet 1859

AGRÉGÉ DES SCIENCES NATURELLES

LÉSIONS MÉDULLAIRES

DANS

LE TÉTANOS

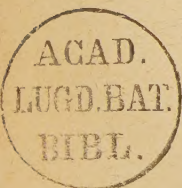
ET

MÉCANISME DES CONTRACTURES

Président : M. RAYMOND, professeur

*Juges : MM. { KIRMISSON, professeur
 { POIRIER et LEJARS, agrégés*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical



PARIS

GEORGES CARRÉ et C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1898

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen : M. BROUARDEL.

Professeurs :

Anatomie	MM. FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHEL.
Physique médicale	GABRIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	{ HUTINEL.
	{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie.	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils	TERRIER.
Pharmacologie	POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale.	LANDOUZY.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale.	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LABOULBÈNE.
Pathologie comparée et expérimentale.	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
	{ DIEULAFOY.
	{ GRANCHER.
	{ FOURNIER.
Clinique des maladies des enfants	JOFFROY.
Clinique des maladies syphilitiques.	RAYMOND.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	{ BERGER.
Clinique des maladies nerveuses.	{ DUPLAY.
	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX.
Clinique ophthalmologique.	PANAS.
Clinique des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	{ PINARD.
	{ BUDIN.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD	GAUCHER	MARIE	SEBILEAU
ALBARRAN	GILBERT	MENETRIER	THIERY
ANDRE	GILLÈS DE LA	NELATON	THOINOT
BAR	TOURETTE	NETTER	TUFFIER
BONNAIRE	GLEYS	POIRIER, chef des	VARNIER
BROCA	HARTMANN	travaux anatomi-	WALTHER
CHARRIN	LEJARS	ques.	WEISS
CHASSEVAND	LETULLE	RETTÉRIER	WIDAL
DELBET	MARFAN	RICARD	WURTZ
		ROGER	

Secrétaire de la Faculté : M. CH. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS LES MIENS

AVANT-PROPOS

Si nos connaissances relatives au tétanos ont fait, dans ces dernières années, d'immenses progrès au point de vue de l'étiologie, il faut bien reconnaître qu'en ce qui concerne l'anatomie et la physiologie pathologiques de cette affection, il règne encore une grande incertitude.

Il est définitivement acquis à la science que le tétanos est une maladie infectieuse, commune à l'homme et aux animaux, due à l'invasion de l'organisme par un microbe pathogène, anaérobie le bacille de Nicolaïer ; on sait de même que ce microbe n'est point envahissant, qu'il végète au point d'inoculation, et qu'il ne devient redoutable que par la toxine qu'il sécrète et qui diffuse dans l'économie. Mais comment agit cette toxine et par quelle voie se propage-t-elle ? Si, comme on le croit généralement, elle exerce son influence sur la moelle et le bulbe, en quoi consiste cette influence ? Se trouve-t-on en présence d'une action d'ordre dynamique ou d'ordre mécanique, d'ordre fonctionnel ou d'ordre anatomique ? Y a-t-il ou n'y a-t-il pas lésion ? Et dans le premier cas, cette lésion peut-

elle rendre compte de tous les phénomènes, en particulier des contractures tétaniques? Tout autant de points sur lesquels on en est encore réduit aux hypothèses. Et cependant le tétanos traumatique présente chez l'homme un tableau symptomatique si violent et si fidèle, que, de bonne heure, on a cherché, sans y parvenir, à donner une base anatomique à ce tableau. Plus récemment, la découverte du bacille de Nicolaïer et de la toxine tétanique, la sensibilité des animaux de laboratoire à cette toxine, l'application de méthodes techniques nouvelles ont provoqué une foule de recherches nouvelles et donné un regain d'actualité à une question qui tombait peu à peu dans l'oubli. En même temps, la physiologie expérimentale abordait le problème et cherchait à le résoudre par des expériences renouvelées des belles recherches de Charles Bell et de Magendie sur les fonctions des racines et de Cl. Bernard sur le curare. Sans nier l'importance des résultats acquis, il faut bien reconnaître que de la multitude des faits accumulés il ne s'est pas encore dégagé l'hypothèse qui s'appuie sur des preuves irréfutables et qui entraîne tous les suffrages.

Ces considérations me paraissent justifier le but que nous avons poursuivi dans ce travail : d'un côté, présenter l'état actuel de nos connaissances sur les lésions médullaires dans le tétanos et la pathogénie des contractures ; de l'autre, exposer les résultats de

nos modestes recherches sur les lésions de la moëlle dans le tétanos expérimental. Notre travail se trouve ainsi divisé en deux parties : la première relative à l'anatomie pathologique, la seconde à la physiologie pathologique.

Monsieur le professeur Raymond, en acceptant la présidence de cette thèse, nous a fait un honneur dont nous sentons vivement le prix et pour lequel nous le prions d'accepter ici l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

Nous tenons aussi à remercier bien sincèrement notre excellent camarade et ami, M. le docteur Borrel, chef des travaux à l'Institut Pasteur, de la bienveillance avec laquelle il a mis à notre service son expérience et les ressources de l'hospitalière maison.

Nous devons exprimer notre vive reconnaissance à Monsieur le docteur Charrin, professeur remplaçant au Collège de France, pour les conseils et les encouragements qu'il nous a si aimablement donnés.

M. Binot a bien voulu mettre à notre disposition des cultures tétaniques et a poussé la complaisance jusqu'à inoculer lui-même nos animaux. Nous l'en remercions bien sincèrement.

A tous nos maîtres de la Faculté des sciences de Montpellier, à tous nos maîtres des hôpitaux, nous sommes heureux d'adresser ici nos témoignages de reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PREMIÈRE PARTIE

LÉSIONS MÉDULLAIRES DANS LE TÉTANOS

I. Historique. — L'histoire de l'anatomie pathologique du tétanos commence avec notre siècle. Si, dès l'antiquité la plus reculée, la littérature est riche en observations relatives à cette affection, ces observations n'ont trait qu'à l'étiologie ou à la thérapeutique; elles sont muettes sur les lésions concomitantes. Ce n'est que du jour où se fut imposée à tous la nécessité de connaître les altérations produites par la maladie et de relier ces altérations aux symptômes que la sagacité des anatomo-pathologistes s'est portée sur le tétanos, avec plus de persévérance que de succès.

Tandis, en effet, que les résultats obtenus par l'anatomie pathologique dans la plupart des maladies venaient apporter un appoint des plus considérables aux notions capables d'éclairer l'étiologie, la pathogénie et le traitement de ces maladies, les recherches de ce genre appliquées au tétanos ne lui ont valu aucun profit, n'ont provoqué aucun progrès. L'étiologie a été édifiée de toutes pièces sans le secours de l'anatomie pa-

thologique; le traitement préventif, appliqué avec succès depuis quelques années, paraît entrer aujourd'hui dans une voie nouvelle et promet de devenir curatif, mais les principes sur lesquels il est basé ne relèvent en rien de l'étude des lésions. Quant à la physiologie pathologique, elle a reçu si peu de lumière des données anatomo-pathologiques qu'à l'heure actuelle les observateurs discutent encore sur le mécanisme des contractures et, renonçant à toute découverte de ce côté, s'adressent pour résoudre le problème à la physiologie expérimentale.

C'est qu'en effet le tétanos se rattache étroitement à deux questions toutes nouvelles et dont la solution est à peine ébauchée, d'un côté, la nature des intoxications microbiennes, de l'autre, la pathologie de la cellule nerveuse.

C'est dire que beaucoup d'observations anciennes ont à l'heure actuelle perdu de leur intérêt, mais non de leur valeur. Certaines resteront comme des modèles d'observation anatomique aussi bien que d'examen histologique. Si le succès n'a pas couronné ces efforts, la faute en est bien plutôt aux imperfections de la technique et à la difficulté de faire des autopsies immédiates. Cette dernière circonstance a été, sans contre-dit, l'un des obstacles qui ont le plus arrêté les progrès de l'anatomie pathologique du tétanos. Les altérations *post mortem*, surtout lorsqu'il s'agit de centres nerveux, sont si rapides qu'on s'est toujours demandé si les lésions multiples et contradictoires décrites à propos du tétanos n'étaient

pas des lésions cadavériques. La découverte du bacille de Nicolaïer et de la toxine tétanique, la sensibilité des animaux de laboratoire à cette infection en mettant entre les mains de l'observateur un matériel abondant qu'il peut sacrifier avant la mort spontanée, des méthodes techniques nouvelles, en éclairant d'un nouveau jour la structure des cellules ganglionnaires, sont autant de conditions qui donnent aux observateurs actuels un avantage marqué sur leurs prédécesseurs, et qui ont provoqué de toutes parts des recherches nouvelles, d'où sortira peut-être la solution du problème.

Les anatomo-pathologistes ont fait porter leurs investigations tour à tour sur les centres nerveux, les nerfs périphériques, les muscles, les organes viscéraux, sur le sang et sur les divers liquides de l'économie ; mais leur attention a été dès le début particulièrement attirée par le système nerveux. Tous les symptômes tétaniques démontrent d'une façon manifeste qu'on se trouve en présence d'une perturbation survenue dans le fonctionnement du système nerveux et chacun s'évertuait à trouver dans une altération du tissu nerveux, fibre ou cellule, la raison de cette perturbation.

Nous bornerons cette exquise historique à l'étude des travaux qui ont plus particulièrement porté sur la moelle et sur les nerfs rachidiens. A l'heure actuelle, c'est la question qui se présente avec le plus d'intérêt. On sait bien que la toxine tétanique est un poison du système nerveux ; mais il reste à établir si cette toxine agit sur la moelle en l'irritant et en ne laissant à sa suite aucune trace appréciable, ou bien si elle exerce

une action mécanique se traduisant par des désordres appréciables au microscope, que ces désordres soient temporaires ou permanents.

II. Autopsies et observations macroscopiques. — Les recherches anatomo-pathologiques les plus anciennes ont été résumées par les auteurs du *Compendium de Chirurgie*. Ce sont des autopsies, des observations macroscopiques relatant les altérations les plus diverses, hémorrhagies, ramollissements, adhérences, désorganisations, toutes lésions certainement cadavériques et peu compatibles avec les contractures violentes qui caractérisent le tétanos.

Les premières observations qui méritent d'être retenues sont celles du baron Larrey (1). Les résultats qu'il a publiés sont plus acceptables et basés sur le grand nombre d'autopsies qu'il eut l'occasion de faire après la bataille de Waterloo. Larrey a constamment trouvé des traces bien évidentes d'inflammation sur la moelle épinière, avec épanchement plus ou moins sensible de sérosité rougeâtre dans le rachis. Il insiste aussi sur l'inflammation des nerfs. Dans l'esprit de Larrey, les nerfs étaient les premières atteints; c'était de la névrite avec propagation, confirmée par la rencontre de corps étrangers dans les blessures et au milieu des troncs nerveux.

A partir de ce moment, et jusqu'en 1857, époque à laquelle apparurent les premières recherches microscopiques, tous les auteurs qui ont publié des autopsies de tétaniques retrouvent et décrivent à nouveau les

(1) LARREY. — Mémoires de chir. milit. et campagnes. Paris, 1812-17.

deux lésions essentielles trouvées par Larrey, c'est-à-dire les épanchements sanguins d'un côté, de l'autre, les inflammations de la moelle et des nerfs, donnant la prépondérance tantôt à l'une, tantôt à l'autre.

Lepelletier (1) en 1827 fait du tétanos une inflammation du névrilemme, inflammation partant du lieu de la blessure pour remonter jusqu'à la moelle.

Poggi (2), en 1828, publie une observation détaillée d'autopsie à la suite d'un tétanos traumatique. Le canal rachidien contenait une sérosité sanguinolente plus grande qu'à l'état normal. La moelle était très molle et convertie en une substance pulvée dans sa partie antérieure. La partie postérieure était normale. L'altération n'intéresse d'ailleurs que la substance blanche des cordons antérieurs.

En 1834, Bellingeri (3) n'apporte aucun fait nouveau, mais insiste sur l'importance des épanchements sanguins ; il a fait l'autopsie d'une jeune fille de treize ans morte du tétanos ; il a trouvé une extravasation sanguine de la dure-mère de la troisième à la sixième dorsale et des exsudats sanguins dans la cavité arachnoïdienne.

En 1836, Curling (4) insiste sur la rougeur et l'inflammation des nerfs dans les plaies donnant lieu au tétanos et signale sur le trajet des nerfs la dissémination de foyers morbides.

En 1837, Froriep (5), d'après Rose, aurait constaté

(1) LEPELLETIER. — *Revue Médicale* t. IV, 1837.

(2) POGGI. — *Arch. gén. de Méd.* 1828.

(3) BELLINGERI. — *Annali universali di medicina*, 1834.

(4) CURLING. — *A Treatise on Tetanus*, London, 1836.

(5) FRORIEP, *Neue Notizen aus d. Geb. d. Nat. u. Heilk.*, 1837.

dans 7 observations une inflammation du névrilemme qu'il aurait pu suivre depuis les nerfs voisins de la plaie jusqu'à la moelle.

Dès lors, et sans preuves anatomiques bien évidentes, on admet l'existence d'une myélite centrale faisant suite à la névrite. Une telle manière de voir est admise par Bera, Cavellino, Hanke, Stafford (1845) Zuffi (1851) Chelins.

D'autres observateurs, au contraire, attachent une plus grande importance aux extravasations séreuses et sanguines; tels sont Matuszinski (1837) Tscharnier (1841), Henock (1843), Vogt (1845), Kuhn (1859). Tous constatent de la congestion sanguine des centres nerveux et de leurs membranes.

III. Recherches microscopiques. — C'est en 1857, que s'ouvre la période des recherches microscopiques avec Rokitansky et Demme, son élève.

Rokitansky (1), dont toute l'attention se porte sur les altérations de la névrogie, y montre une prolifération nucléaire, une sorte de sclérose au début du tissu conjonctif de la moelle épinière, de la moelle allongée et des pédoncules cérébraux et cérébelleux. Il trouvait ainsi une lésion, analogue à celle que Cruvellier venait de décrire dans les myélites chroniques et considérait cette lésion comme une myélite aiguë diffuse.

Demme (2) en 1859 essaie d'apporter une confirma-

(1) ROKITANSKY. — Bindegewebswucherungen um Nervensystem. *Sitzungsbericht der R. R. Akad. der Wissench.*, 1857.

(2) DEMME. — Beiträge zur Pathologie des Tetanus. Leipzig und Heidelberg, 1859.

tion aux conclusions de Rokitansky. Il donne l'observation détaillée d'une autopsie de tétanique et décrit avec soin des lésions déjà bien connues : congestion des enveloppes médullaires, exsudats séreux, hyperémie des méninges, épanchements sanguins à la base du crâne. Si cette autopsie de Demme est considérée comme un modèle d'exactitude, on ne peut en dire autant de l'examen histologique de la moelle dont il fait suivre cette autopsie ; sa technique paraît bien défectueuse ! C'est ainsi qu'il procède à l'examen de la moelle sans durcissement préalable ; ce qui ne l'empêche pas de confirmer de tous points les résultats précédents. Il est vrai de dire que Demme, faisant quelque temps après l'examen d'une moelle à la suite d'une mort survenue par tétanos hystérique, y décèle les mêmes lésions.

Wunderlich (1) en 1862 conclut lui aussi à une prolifération de la névroglie, c'est-à-dire à une sclérose au début, tantôt uniformément, tantôt irrégulièrement distribuée. Mais en 1863 Leyden (2) ne trouve aucune altération et Billroth (3) nie l'existence de toute lésion.

En 1864, paraissent les importantes recherches de Lockhart Clarke (4), signalant des lésions pathologiques beaucoup plus intéressantes ; dans tous les examens qu'il a faits, le savant anglais a constaté une dilata-

(1) WUNDERLICH. — *Archiv der Heilkunde*, 1862.

(2) LEYDEN. — *Virchow's Archiv*. 1863, XXVI.

(3) BILLROTH. — *Ibid*.

(4) LOCKHART CLARKE. — *The Lancet*, 1864, II, p. 260. *Ibid*, 1865, I, p. 595. — *Med. Chir. Trans.* 1865, p. 255.

tion énorme des vaisseaux de la moelle et autour de ces vaisseaux un exsudat amorphe, refoulant et détruisant le tissu propre de la moelle, réduisant les cellules en un déchet granuleux de manière à former des foyers disséminés, plus nombreux dans la substance grise et surtout dans les cornes postérieures et qu'il décrit sous le nom de plaques de *désintégration granuleuse*. Plus tard, il annonçait dans un autre travail qu'il avait toujours rencontré dans 11 cas de tétanos cette hyperémie médullaire et ces mêmes lésions granuleuses. Ces altérations ont été reconnues depuis comme étant en partie une modification artificielle. Dickinson (1) n'entraîne guère notre conviction lorsque, pour confirmer les recherches de Lockhart Clarke et démontrer que ces lésions sont des lésions primitives et non des lésions *post mortem*, il avance comme argument péremptoire la possibilité qu'il a eue d'examiner une moelle tétanique enlevée *dix-huit heures* après la mort. Il est intéressant de remarquer que l'expression de désintégration granuleuse appliquée par Lockhart Clarke aux lésions de la substance grise ait été ressuscitée tout récemment par les auteurs allemands, mais pour désigner des lésions différentes et siégeant surtout dans les cornes antérieures.

Les recherches de L. Clarke eurent un grand retentissement et rallièrent au début la majorité des suffrages. Mais en 1870, après la guerre, la multiplicité des cas de tétanos enrichit la littérature de nombreuses

(1) DICKINSON. — *Med. Chir. Trans.* 1865.

observations qui furent loin de confirmer les résultats précédents. La question fut portée devant les sociétés savantes où Verneuil et Brown-Séguard eurent l'occasion d'exposer leur façon d'envisager le tétanos.

Verneuil (1) considérait les lésions décrites comme consécutives aux contractures elles-mêmes, tandis que Brown-Séguard (2) les niait et revenait à l'ancienne hypothèse de Larrey, à la névrite ascendante.

Ajoutons à cela, qu'à ce même moment, Ranvier (3) chargé d'un service au Val-de-Grâce, en 1870-1871 et ayant eu l'occasion d'y faire quatre autopsies de tétanos traumatique vint apporter un singulier appui aux opinions émises par Verneuil et Brown-Séguard en prétendant n'avoir trouvé aucune lésion centrale. Les pièces pathologiques avaient été recueillies de quatre à douze heures après la mort et traitées par les méthodes ordinaires de durcissement... Des coupes pratiquées à différentes hauteurs n'ont jamais rien présenté que l'état normal de l'organe. Il est vrai de dire qu'en 1872, la technique était loin d'avoir les ressources qu'elle possède aujourd'hui.

Pourtant dès 1870, Ch. Bouchard (4) avait étudié à son tour les lésions nerveuses présentées par les téta-

(1) VERNEUIL. — *Soc. Chir.* 30 oct. 1872. — *Gaz. Hop.* 1872. *Rev. Chir.* 1887.

(2) BROWN-SEQUARD. *Soc. Chir.* 1870, p. 134.

(3) RANVIER in Dujardin Baumetz. *Thèse d'agrégation*, 1872.

(4) BOUCHARD in *Thèse* Conor, Paris, 1870, et *Thèse* Guichard, Paris, 1872.

niques et avait confirmé leur réalité. L'autopsie lui révèle dans les centres nerveux une turgescence veineuse au-dessous de l'arachnoïde plus accentuée à la face postérieure qu'à la face antérieure. Vers le milieu de la région dorsale, à la partie postérieure, on trouve une ecchymose sous méningée peu étendue. Pas d'altération de consistance du tissu de la moelle; coloration de la substance grise légèrement rosée.

A l'examen microscopique, la moelle est le siège d'altérations notables, étendues à toute sa longueur. Les vaisseaux de tout l'axe spinal, aussi bien dans la substance blanche que dans la substance grise, présentent une notable multiplication d'éléments nucléaires de l'adventice et de la gaine lymphatique. De plus, dans un certain nombre de vaisseaux, la gaine est parsemée de granulations graisseuses.

Le tissu conjonctif est augmenté; on y trouve de nombreux noyaux ovoïdes ou sphériques, enveloppés d'une matière amorphe purement granuleuse. Les cellules nerveuses des cornes antérieures sont fortement pigmentées.

Arloing et Tripier (1) ont vu également l'hypérémie, la prolifération médullaires et une névrite véritable du sciatique poplité externe, à la suite de tétanos traumatique.

Broca (2) se montre plus affirmatif encore et va plus loin; les désordres aboutiraient constamment au ramollissement de la substance médullaire. Ce ramollisse-

(1) ARLOING et TRIPIER. — *Arch. de physiol.* 1870, p. 243.

(2) BROCA. — *Gaz. Hop.* 1870, p. 183.

ment, il l'aurait rencontré dans sept autopsies, à côté de la congestion générale; il rappelait l'aspect de fraises broyées dans du lait et occupait le renflement lombaire, lorsque le point de départ du tétanos est dans les membres inférieurs, le renflement cervical, lorsqu'il s'agissait des membres supérieurs.

Joffroy (1), dans une communication à la société de biologie, ne confirme pas ces lésions, et dans une autopsie détaillée de tétanos traumatique, il ne signale que de la congestion des méninges, un épanchement séro-sanguinolent, coagulé entre la dure-mère et le canal osseux, la dilatation des capillaires autour du canal de l'épendyme. Mais nulle part, dans la moelle, on ne rencontrait d'altération des fibres nerveuses, ni des cellules, ni de la névroglie.

En 1871, Albutt (2) publie une autopsie d'un cas de tétanos traumatique suivi d'un examen microscopique qui met de nouveau en évidence les lésions médullaires signalées par Ch. Bouchard. A l'autopsie, diminution de consistance de la moelle, hémorrhagies visibles à l'œil nu, congestion des vaisseaux, exsudation. Au microscope, hémorrhagies internes, prolifération de l'épithélium du canal de l'épendyme, dégénérescence dans les cornes antérieures.

En 1872, un intéressant mémoire de Michaud (3) contribue à donner beaucoup d'importance aux altéra-

(1) JOFFROY. — *Soc. Biol.* 1870.

(2) ALBUTT. — On the change of the spinal cord in Tetanus. *Trans. of the path. Soc.* 1871.

(3) MICHAUD. — Recherches anatomo-pathologiques sur l'état du système nerveux. *Arch. de physiol.* 1872.

tions médullaires, et infirme les conclusions de Joffroy. Dans quatre examens de tétaniques morts à la Salpêtrière, où Charcot examina les préparations, des coupes de la moelle montraient dans la partie centrale et à l'œil nu une coloration *rouge hortensia* dans laquelle la substance grise tendait à s'effacer; au microscope, on apercevait de nombreux noyaux, tantôt isolés, tantôt réunis et polyédriques, et des vaisseaux richement nucléés. Les vaisseaux ont subi une dilatation énorme. L'augmentation de la pression sanguine a déterminé l'issue du plasma qui refoule les tubes nerveux voisins, et constitue des foyers d'exsudation périvasculaire. C'est ainsi que procède la lésion que Lockhart Clarke avait prise pour une désintégration du tissu. C'est la substance grise et surtout la commissure postérieure que présente l'altération essentielle. De plus, c'est la région lombaire, quel que soit le siège de la plaie, qui offre à son maximum cette production nouvelle. En résumé, l'auteur adopte le nom de *myélite centrale suraiguë* pour exprimer la nature des lésions, leur siège et la rapidité de leur développement.

La même année, en 1872, Liouville (1), à l'exemple de Joffroy, confirme des résultats qu'il avait déjà publiés en 1869, et ne trouve chez les tétaniques que de la congestion, sans altérations médullaires.

Cinq autopsies faites par Quinquaud (2) donnent aussi

(1) LIOUVILLE. — *Soc. biol.* 1870, et Observation recueillie dans le service de Richet, en 1872, in Richelot, *thèse d'agrégation*.

(2) QUINQUAUD, in *thèse* Leclerc.

la prédominance aux phénomènes congestifs ; elles sont peu concluantes sur l'existence d'une myélite.

Cependant Vulpian, en 1875, ne rencontre dans les autopsies de tétaniques ni extravasion sanguine intra-nerveuse, ni leucocytes épanchés. Il a examiné le bulbe et la protubérance, sans pouvoir reconnaître une altération incontestable ni assez constante pour rendre compte de la symptomatologie. Il rejette les résultats présentés par Lockhark Clorke et Michaud. « Il est probable qu'il y a là une erreur. Il s'agissait sans doute de cas dans lesquels les cellules de l'épendyme étaient plus abondantes qu'à l'état normal, particularité qu'on a pu observer en dehors des cas de tétanos, chez des individus n'ayant eu même aucune maladie des centres nerveux, d'après les renseignements qu'ils avaient donnés sur leurs antécédents. »

En 1876, Julius Elischer (1) insiste à son tour sur l'importance des lésions qu'il a trouvées dans les moelles tétaniques et les rapporte à deux processus différents. Le premier est caractérisé par une prolifération de la névroglie, qui s'étend jusque dans les cellules épithéliales du canal de l'épendyme. Le second consiste en une dégénérescence avec atrophie des noyaux des cellules nerveuses dans le territoire de la cinquième et de la septième paire, dans les olives et la moelle cervicale.

En 1877, Laveran (2) chez un amputé opéré par

(1) JULIUS ELISCHER. — *Wirchow's Archiv*, 1876.

(2) LAVERAN. — Contribution à l'anatomie pathologique du tétanos. *Arch. de physiologie*, 1877.

Pingaud a trouvé du côté de la moelle une myélite aiguë diffuse caractérisée par un épaississement scléreux de la névroglie sans altération notable de la substance grise. L'inflammation étendue à toutes les parties de la moelle allait en diminuant vers les parties supérieures ; mais on en retrouvait dans le bulbe. En définitive, peu de lésions dans la moelle, tandis que du côté des nerfs et notamment du côté du tibial on pouvait observer des signes manifestes d'une névrite ascendante aiguë.

James Tyson (1), la même année arrive sensiblement aux mêmes conclusions que Broca.

Aufrecht (2), en 1878, sur un sujet mort en deux jours de tétanos traumatique aigu a rencontré des lésions indiscutables, portant non sur le tissu conjonctif, mais sur les éléments nerveux. Au niveau de la région lombaire de la moelle, les cellules des cornes postérieures étaient remplies de granulations pigmentaires cachant le noyau. Celui-ci était souvent remplacé par des gouttes brillantes. Dans les cornes antérieures, les cellules étaient réduites à la moitié de leur volume ; seuls les éléments de la colonne de L. Clarke étaient conservés. Plus haut, dans la région cervicale, les altérations étaient plus profondes encore. Les éléments des cornes antérieures ne contenaient ni noyaux, ni nucléoles, ni granulations pigmentaires. Leur volume

(1) JAMES TYSON. — The results of a minute examination of the spinal cord in two cases of acute tetanus. *The Practitioner*, 1877, p. 109.

(2) AUFRICHT. — *Deutsche, med. Woch.*, 1878.

égalait à peine celui des noyaux des cellules normales. Pour Aufrecht, ces altérations constituent bien une inflammation parenchymateuse primitive des cellules ganglionnaires de la moelle, la maladie n'ayant duré que deux jours.

Les conclusions d'Aufrecht furent vivement critiquées par Schultze de Heidelberg. Schultze reproche à Aufrecht d'avoir examiné ses préparations dans la glycérine qui a l'inconvénient d'effacer les contours de la cellule et leurs prolongements. C'est pour la même raison qu'Aufrecht n'a pas trouvé de noyaux dans les cellules ganglionnaires des cornes postérieures du renflement lombaire. Ce qui a précisément provoqué l'étonnement et Schultze, c'est cette circonstance qu'une inflammation suraiguë ait pu aboutir à une destruction complète des voies spinales sans engendrer la moindre trace de paralysie. Après cette critique, Schultze indique qu'il a eu l'occasion de pratiquer l'examen histologique dans quatre nouveaux cas de tétanos. Les résultats qu'il avait obtenus dans d'autres cas de tétanos avaient fait l'objet d'un mémoire antérieur (1). Dans ces quatre nouveaux cas, l'examen histologique n'a fait découvrir aucune trace de myélite aiguë. Un de ces quatre cas offre un intérêt particulier ; il s'agit d'un tétanos consécutif à un traumatisme ayant entraîné à sa suite une névrite ascendante, sans altération matérielle des centres nerveux et de leurs enveloppes.

En 1878, Woods (2) signale un phénomène nouveau ; à

(1) SCHULTZE. — *Archiv. fur. klin. med.* 1877.

(2) WOODS. — *The Lancet*, 1878.

côté de la dilatation des vaisseaux et de la dégénérescence granuleuse dans le parenchyme nerveux de la moelle, il appelle l'attention sur l'existence d'altérations analogues au voisinage de noyaux d'origine de l'hypoglosse et du pneumo-gastrique. De semblables lésions, telles qu'Elischer les avait déjà signalées dans les territoires du facial et du trijumeau, expliqueraient en effet les principaux symptômes du tétanos, le trismus, la dysphagie, les contractures des muscles du larynx et du cou.

Ross (1), d'autre part, trouvait dans un cas de tétanos que les cellules qui composent le noyau de la portion inférieure de l'hypoglosse et le noyau de l'accessoire du spinal étaient presque entièrement détruites.

Coats (2) croit lui aussi que la localisation des symptômes à la langue, à la gorge, au cou, dans le tétanos comme dans la rage, se lie à la prédominance des lésions du bulbe, notamment au voisinage des noyaux d'origine des nerfs dans le plancher du quatrième ventricule.

En 1879, Amidon (3) publie un important travail qui confirme l'existence d'altérations dans les noyaux d'origine des nerfs craniens. Dans une autopsie de tétanos aigu, pratiquée 13 heures après la mort, il relevait l'existence de foyers d'exsudation de matière granuleuse, très prononcés au niveau de l'origine du spi-

(1) Ross. — *Path. soc. et Med Times and Gaz.* 1879.

(2) COATS. — On the pathology of tetanus and hydrophobia. *Med. Chir. Trans.* 1878 et *Med. Surg. Trans.* LXI.

(3) AMIDON, *New-York, Archiv. of Med.* 1879.

nal. Dans tout le trajet de l'hypoglosse à travers les olives, se rencontrent des dilatations vasculaires, des vacuoles et des îlots de désintégration. Les altérations sont plus prononcées encore au niveau de l'auditif et du glosso-pharyngien. Dans la protubérance, les vacuoles étaient si marquées qu'on les voyait à l'œil nu entre les faisceaux des fibres ; elles abondaient le long de la branche ascendante du trijumeau et de sa branche descendante. C'est à ces lésions qu'Amidon attribuait tous les phénomènes observés dans les contractures tétaniques.

Quelques semaines après avoir eu connaissance du mémoire d'Amidon, Poncet (1) ayant eu l'occasion de recueillir des pièces anatomiques d'un tétanos survenu dans son service, sur un jeune soldat atteint de luxation du pouce avec plaie, ne put retrouver particulièrement dans le bulbe, soit sur les fibres nerveuses, soit sur les cellules des noyaux d'origine des nerfs, les lésions décrites par Amidon.

L'autopsie faite par Poncet, peu après la mort, permit de constater dans les méninges une congestion très vive, ne disparaissant pas sous le filet d'eau. La moelle fut coupée en petits segments et plongée dans le liquide de Müller, souvent renouvelé. Après durcissement, des coupes faites avec soin et colorées au carmin ont démontré une altération du canal épendymaire, qu'on rencontre souvent sur la moelle à l'état normal ;

(1) PONCET. — *Soc. biol.* 28 févr. 1881 et *Nouveau dictionnaire de Médecine et de Chirurgie pratiques.*

mais dans les coupes de la moelle à différentes hauteurs, ni les faisceaux des tubes nerveux, ni la substance grise, ni les cellules nerveuses propres, n'étaient altérés.

Au bulbe, même intégrité sur toute la hauteur du plancher du quatrième ventricule, où la lésion épendymaire n'arrivait pas.

La région des olives était particulièrement normale ; la branche descendante de la cinquième paire absolument intacte. Poncet n'a constaté aucune dégénérescence granulo-graisseuse dans les noyaux d'origine.

Les nerfs étaient intacts.

Des parties du nerf médian et de la bronche collatérale externe du pouce, traitées par l'acide osmique n'ont fourni aucune trace de névrite, ni interstitielle, ni parenchymateuse.

Carrington et Wright (1), en 1883, dans un cas de tétanos consécutif à une brûlure constatèrent au niveau du renflement cervical les lésions décrites par Dickin-son et L. Clarke.

Stirling (2), la même année, à la suite de l'examen histologique de trois cas de tétanos relève une congestion et une vascularisation de la moelle plus intenses qu'à l'état normal, une prolifération de l'épithélium du canal de l'épendyme et au niveau des cornes antérieures, la dégénérescence des cellules ganglionnaires.

Au point où nous en sommes arrivé, le fait qui domine l'histoire de l'anatomie pathologique du tétanos, c'est l'inconstance des lésions.

(1) CARRINGTON et WRIGHT. — *Rev. Sc. Med.* 1883.

(2) STIRLING. — *Rev. des Sc. Med.* 1883.

En ce qui concerne la moelle, à côté des cas où l'on a rencontré des signes plus ou moins accusés d'une myélite aiguë, diffuse ou centrale, il en est d'autres où l'axe médullaire avait conservé son intégrité absolue.

De même pour les nerfs périphériques. Arloing et Tripier (1) signalent chez un tétanique une névrite du sciatique poplitée externe, mais ils se hâtent d'ajouter qu'il s'agit là d'une altération, reconnaissant une autre cause que la maladie même. Michaud signale une névrite du sciatique limitée au voisinage du traumatisme, mais dans deux autres faits, ne découvre aucune lésion des nerfs en rapport avec la blessure. Si Laveran décrit une névrite, Joffroy et Poncet affirment l'intégrité de cordons examinés par eux.

En 1888 parut un important mémoire de Pitres et Vaillard (2), où ils publient les observations relatives à trois cas de tétanos. Dans le premier cas, tétanos survenu à la suite de brûlures, l'étude histologique de la moelle a révélé l'existence de lésions diffuses, parmi lesquelles dominent surtout les troubles vasculaires. D'autre part, les nerfs périphériques sont intéressés en grand nombre et les altérations apparaissent principalement accusées dans les nerfs correspondant aux régions les plus atteintes par la brûlure. La lésion remonte en s'atténuant vers les troncs situés au-dessus et peut être suivie jusqu'au voisinage des racines, même jusque dans les racines postérieures droites de la région lombaire.

(1) ARLOING et TRIPIER, *loc. cit.*

(2) PITRES et VAILLARD. — *Arch. génér. de Méd.* 1888.

Les modifications histologiques observées sur ces différents nerfs s'écartent sensiblement des types que l'on rencontre d'habitude dans les névrites vulgaires. La multiplication des noyaux, la végétation du protoplasma y font constamment défaut, et la myéline paraît s'altérer suivant un mode, dont il est malaisé de saisir les termes. Dans l'observation II (tétanos à la suite d'une blessure au pied par un clou), les altérations sont présentes, mais peu accusées et peu profondes. Dans l'observation III (tétanos à la suite d'une luxation du pouce compliquée de plaie), les lésions font totalement défaut, bien que le tétanos ait commencé par des douleurs périphériques très intenses.

De l'inconstance des lésions, Pitres et Vaillard tirent cette conclusion que l'agent du tétanos peut tuer, sans désorganiser le tissu nerveux d'une manière appréciable à nos moyens actuels, mais qu'il détermine parfois aussi, souvent peut-être, des lésions matérielles assez variables, portant moins sur les nerfs périphériques que sur l'axe médullaire.

La même année, en Italie, Bonardi (1) publie une autopsie d'un cas du tétanos traumatique suivie d'examen microscopique. Les résultats de Bonardi concordent avec ceux de Pitres et Vaillard ; toutefois il signale des lésions médullaires plus profondes. L'examen microscopique a montré à Bonardi la dure-mère encéphalique adhérente et hyperémiée. La pie-mère était plus hyperémiée que la dure-mère, aussi bien dans

(1) BONARDI. — Contributo all'etiologia e all'anatomia pathologica del tetano traumatico. *Gaz. Med. ital. lomb.* Milano, 1888.

l'encéphale que dans la moelle épinière. Les vaisseaux sont turgescents surtout au niveau du renflement lombaire ; l'arachnoïde est épaissie. La substance grise est très foncée et la substance blanche grisâtre ; les ventricules contiennent un liquide citrin. La moelle épinière n'est pas réduite de volume ; elle offre à sa partie antérieure une augmentation de consistance ; en la coupant, on n'observe pas d'altérations manifestes ; le canal de l'épendyme contient aussi un liquide citrin.

La moelle durcie par le liquide de Muller et colorée par le carmin a montré des lésions localisées aux cordons antéro-latéraux et aux cornes antérieures. Dans les cordons latéraux, on note un développement considérable du tissu conjonctif, qui présente une structure fibrillaire et nettement fasciculée. La fibre nerveuse est diminuée de volume et le cylindraxe réduit à un point. Dans le faisceau pyramidal direct, l'hyperplasie connective est moins avancée.

Les grandes cellules de la corne antérieure sont presque complètement absentes ; dans les cellules plus petites, le protoplasma est granuleux et le noyau divisé en deux ou plusieurs portions irrégulières. Le bulbe ne présente aucune altération.

Dans le nerf sciatique on constate l'existence d'une névrite interstitielle et parenchymateuse, caractérisée par l'abondance extrême du tissu conjonctif. En dissociant, après action de l'acide osmique, on constate que la myéline est discontinuée et rassemblée en masse ; il en résulte pour la fibre un aspect variqueux.

En 1891, Bonome (1) recherche à son tour si les phénomènes nerveux qui accompagnent l'infection tétanique sont dus à des lésions de la moelle épinière. Il a examiné histologiquement et avec une méthode rigoureuse la moelle épinière de quatre individus morts de tétanos traumatique et a constaté que dans le cours du tétanos, la moelle épinière est sujette non seulement à une intense hyperémie de ses deux substances, mais encore à de profondes altérations dégénératives.

En 1892, Ventori (2) signale à la suite d'une autopsie et d'un examen microscopique d'un cas de tétanos traumatique des lésions déjà connues : congestion de la dure-mère sur ses deux faces, petites masses blanches dans le sinus longitudinal supérieur. La pie-mère montre de l'hyperémie dans les plus fines ramifications artérielles. Dans le cerveau, rien d'anormal. La coupe de la substance blanche et de la substance grise des gros ganglions du cervelet et du bulbe ne présentent que de l'hyperémie. A l'œil nu la moelle ne montre non plus rien d'anormal. Après durcissement et coloration par la méthode de Weigert, on constate dans la moelle des lésions dégénératives de quelques faisceaux des racines antérieures, qui se distinguent des autres fibres par leur coloration. On observe aussi une dégénérescence des cordons nerveux de la moelle ; les fibres

(1) BONOME. — Sur les altérations de la moelle épinière dans le tétanos. *Arch. ital. de Biologie*, 1890.

(2) VENTORI. — Einige Beobachtungen uber anato-path. Veränderungen bei einem Fall vom Tetanus traumaticus *Centralb. fur Allg. Path. und Path. exp.* 1892.

sont grossies, la névroglie périépendymaire est pigmentée.

Achard (1), en 1892, publie les résultats que lui avait fournis en 1886 l'examen du système nerveux dans quatre cas de tétanos mortel. Le fait le plus important qui se dégage de cet examen est l'existence de lésions dégénératives, non seulement dans les nerfs se distribuant au territoire de la blessure, mais aussi dans les nerfs voisins. Ces lésions sont sans importance. Achard ne croit point à une névrite ascendante, mais plutôt à une névrite d'origine centrale et par conséquent descendante.

La même année Nehrlich (2), signale une lésion nouvelle, que quelques auteurs ont décrite et sur la signification de laquelle la lumière n'est pas encore faite, c'est la dégénérescence vacuolaire. A la suite d'un cas de tétanos traumatique, Nehrlich a trouvé dans la plupart des cellules ganglionnaires du noyau moteur du trijumeau, dans quelques cellules du noyau du facial et dans une seule cellule du noyau de l'hypoglosse des altérations, qui consistaient en une dégénération aboutissant à la formation de vacuoles dans la cellule.

En 1893 Pes (3) inaugure une méthode de recherches nouvelles en examinant les organes d'animaux rendus tétaniques, méthode qui, à partir de ce moment

(1) ACHARD. — Note sur les lésions des nerfs dans le tétanos. *Arch. de Med. Exp.* 1892, p. 836.

(2) NEHRlich. — Ein beiträge zur lehre von Kopftetanus. *Archiv. fur Psychiatrie*, 1892, 672-703.

(3) PES. — Sulle alterazioni del sistema nervoso nel tetano sperimentale *Giornal della R. Accad. di Mediç. de Torino*, 1893.

va être largement exploitée. Ses recherches ont porté sur la fibre périphérique, sur les terminaisons nerveuses des muscles striés, sur les corpuscules de Golgi et sur tout l'axe cérébro-spinal. Il arrive aux conclusions suivantes : les altérations des nerfs péricéphériques peuvent aller d'une simple interruption de la myéline jusqu'à une dégénérescence complète de la fibre ; la substance grise de la moelle présente de profondes altérations de la corne antérieure, mais irrégulièrement distribuées ; quant aux organes musculo-tendineux, les résultats obtenus par Pes ne sont pas concordants et ne lui permettent de tirer aucune conclusion.

Méthode de Nissl. — La méthode de Nissl (1) ouvre une ère nouvelle pour l'anatomie pathologique du tétanos. Tandis que la méthode de Golgi, importante au point de vue de l'étude des connexions qui peuvent exister entre les différents neurones, est impuissante à nous renseigner sur leur organisation interne, la méthode de Nissl, défectueuse si l'on veut suivre les prolongements, donne de précieuses indications sur la structure interne des cellules nerveuses. Elle a éclairé d'un nouveau jour la constitution de leur corps protoplasmique, les modifications qui déterminent les différents états fonctionnels, les altérations, qui doivent y survenir à la suite de la lésion d'une partie quelconque du neurone.

Quand on examine au microscope des coupes de

(1) NISSL. — Mittheilungen zur Normalen und path Anatomie der Nervenzelle. *Allg. Archiv. fur Psychiatrie*, 1893.

Id. — *Neurol. Central.* 1894.

moelle colorées par la méthode au bleu de méthylène de Nissl, on trouve dans les cornes antérieures de grandes cellules, les cellules motrices, dont le protoplasme cellulaire est formé d'une substance qui se colore par le bleu de méthylène ou *substance chromatique* et d'une substance qui ne se colore pas par le bleu de méthylène ou *substance achromatique*.

La substance chromatique se présente sous des formes variées ; chez le lapin se sont des blocs olivaires ou fusiformes rangés avec ordre et concentriquement autour du noyau. Le noyau est très peu coloré, et au centre se trouvent un ou deux nucléoles qui ont pris le bleu d'une façon très intense et qui paraissent presque noirs. La partie chromatique est souvent désignée sous le nom de granulations de Nissl ou granulations chromatophiles.

On tend à admettre que la substance achromatique représente le protoplasma cellulaire, l'élément constituant principal du neurone, celui en qui réside l'énergie spécifique. Les granulations chromatophiles ne seraient qu'une matière de réserve, destinée à subvenir à la nutrition de la cellule.

D'après Nissl, la richesse en substance chromatique est liée à l'état fonctionnel dans lequel se trouve la cellule au moment de la mort.

Cornélius Beck (1) est un des premiers auteurs qui aient appliqué la méthode de Nissl à l'étude des lésions

(1) CORNELIUS BECK. — Die Veränderungen der Nervenzellen beim experimentellen Tetanus, etc... *Ungarisch. Archiv. für Medicin* Bd. II, 1894.

médullaires dans le tétanos expérimental. Il s'attache d'abord à décrire avec beaucoup de soin et une grande exactitude, la structure de la moelle normale chez le lapin et le cobaye qui ont servi à ses expériences. Il distingue dans les cornes antérieures de la moelle de ces animaux deux sortes de cellules : 1° les *cellules sombres* dans lesquelles les granulations de Nissl, très abondantes et très serrées surtout au centre de la cellule, prennent avidement le colorant et tranchent sur la substance achromatique très pâle. Le noyau est pâle et ne laisse voir aucune structure, le nucléole est fortement coloré, presque noir. Les prolongements protoplasmiques se reconnaissent à la présence des granulations chromatophiles. Le cylindraxe se reconnaît à ce qu'à l'état normal il est faiblement teinté et ne présente pas de granulations de Nissl. Au point de sortie du cylindraxe du corps cellulaire, les granulations de Nissl sont ordonnées en forme de croissant dont la concavité est tournée vers le prolongement et terminée par un ruban finement granuleux. Cette saillie d'origine du cylindraxe est privée de granulations chromatophiles comme le cylindraxe lui-même et faiblement teintée ; 2° des *cellules claires* dont il faut distinguer plusieurs sortes. L'une d'elles se distingue des cellules sombres en ce que le noyau et le paraplasma sont tout à fait incolores, en même temps que les granulations chromatophiles montrent un bel arrangement fibrillaire ; toutefois l'éloignement des fibres est plus grand que pour les cellules épaisses. Une telle assertion me paraît un peu hypothétique, et de mes propres observations je conclus que la distinction entre

ces cellules claires et les cellules sombres est bien artificielle. L'autre forme de cellules est beaucoup plus petite ; elles présentent encore quelques prolongements ; leur noyau et leur paraplasma sont tout à fait incolores, et les granulations chromatophiles très rares. Ces cellules se trouvent à l'état sporadique dans la substance grise de la moelle. Quant à la troisième forme de cellules claires, elle est représentée dans la moelle lombaire, des deux côtés de la partie antérieure du canal central, par des groupes d'une ou deux cellules dont la structure est particulière ; elles sont claires, leur protoplasma est finement granuleux. Elles ressemblent à des cellules qui auraient subi une fine dégénérescence granuleuse, et pourraient par suite donner lieu à des erreurs.

Deux faits, d'après Cornélius Beck, dominant les altérations de la cellule nerveuse dans le tétanos expérimental : 1° les altérations n'envahissent pas en même temps tout le corps cellulaire, mais une partie seulement, de sorte qu'une portion de la cellule est normale, tandis que l'autre montre des signes de désintégration ; 2° le noyau et les nucléoles ne prennent part que très tard à ces altérations. La dernière trace de la disposition originelle des granulations de Nissl a disparu que les contours du noyau ne sont pas encore privés de leur régularité. Or, le premier signe d'altération du noyau est la disparition de ses contours.

Les altérations produites dans les cellules nerveuses par la toxine tétanique se ramènent aux suivantes :

1° Les granulations chromatophiles sont plus éloi-

gnées les unes des autres dans les cellules altérées que dans les cellules normales. Les cellules altérées sont tuméfiées, elles remplissent presque l'espace péricellulaire ; elles sont rugueuses, mais cette rugosité n'a pas grande valeur, car on la trouve dans les cellules normales. La tuméfaction serait le premier signe d'altération.

2° Il se fait dans les cellules altérées un amas granuleux de la substance chromatophile, amas granuleux vu par Pandi dans l'intoxication par le brome.

3° La cellule sous l'influence de la toxine subit une dégénérescence partielle, périphérique d'abord, gagnant ensuite le centre. D'après Cornélius Beck, cette désagrégation commence dans les parties voisines du cylindraxe. La saillie d'origine du cylindraxe prend chez les animaux tétaniques de telles proportions qu'elle occupe un tiers de la cellule. Cette partie désagrégée paraît finement granuleuse. La dégénérescence périphérique trouve son explication dans ce fait que le poison agissant par l'intermédiaire du sang et des canaux lymphatiques se trouve d'abord en contact avec la périphérie ; quant à la dégénérescence partielle localisée sur la saillie d'origine du cylindraxe, elle viendrait à l'appui de l'hypothèse de Bruschettini et de Marie qui pensent que le poison se propage aussi par la fibre nerveuse. Cornélius Beck signale enfin que cette phase de dégénérescence peut être suivie d'une phase de destruction portant sur tous les éléments de la cellule, et aboutissant en définitive à une vacuolisation intense et à une transformation de la cellule en un corps boursoufflé et

homogène. Jamais l'auteur n'a trouvé ni sclérose, ni dégénérescence pigmentaire.

Les altérations du noyau sont tardives et consistent en une disparition de ses contours et une désagréation de sa substance.

Nissl (1) a trouvé à la suite de l'intoxication tétanique expérimentale, des altérations dans le noyau et dans le corps cellulaire. Le noyau présente une déformation qui se rencontre dans d'autres affections et notamment dans la ligature de l'aorte, à la suite des traumatismes et dans les paralysies : le noyau est plus petit, globuleux et homogène. A un stade plus avancé, il prend davantage le colorant et se présente alors comme une formation homogène fortement colorée. Le nucléole devient invisible à un stade tardif.

Les altérations du corps cellulaire sont généralement partielles ; elles siègent aux environs du noyau ou de l'un des prolongements, et progressent de telle sorte que toutes les parties de la substance chromatophile ne sont pas également colorées. Ces parties qui n'ont pas pris le bleu, se décolorent dès le début sans se réduire en fines parties. Le noyau fortement coloré paraît ainsi plongé dans une grande cavité. Il ne reste plus qu'une image imparfaite de la cellule, là où des parties toujours isolées de substance chromatophile paraissent plus colorées ; les prolongements ne renferment que de très petites parties de substance chromatophile. Dans un

(1) NISSL. — Ueber die Veränderungen der Nervenzellen nach experimentell erzeugter Vergiftung. *Centralblatt f. Nervenheilkunde*, 1896, n° 20.

dernier stade, la cellule se décolore complètement, et il ne devient plus possible de la reconnaître au milieu du tissu environnant.

Marinesco (1) est l'un des auteurs qui ont le plus contribué à vulgariser en France la méthode de Nissl et l'a appliquée lui-même aux sujets les plus divers. En ce qui nous concerne, il a étudié d'une façon particulière les lésions médullaires produites par l'intoxication tétanique. Ces lésions dépendent de l'intensité du virus et de la durée de l'intoxication. La substance grise antérieure et postérieure présente des hémorragies diffuses, plus nombreuses dans la corne antérieure. Sur un certain nombre de cellules de la corne antérieure, on voit une lésion tout à fait caractéristique. La cellule est divisée en deux par le processus pathologique. Une région qui occupe un quart, une moitié, trois quarts et quelquefois même toute la cellule se distingue par son aspect foncé qui va jusqu'à l'opacité, opacité dans laquelle il est difficile de voir la structure histologique. Quel que soit son degré d'altération, cette partie est dirigée du côté de l'origine du cylindraxe. Le cylindraxe qui à l'état normal est incolore et uniforme devient granuleux et se colore d'une façon intense. Les prolongements protoplasmiques compris dans l'aire de dégénérescence représentent des espèces de branches noueuses, à contour irrégulier et quelquefois sinueux, sans trace apparente d'éléments chromatophiles. La région altérée offre, par sa coloration foncée, un contraste saisissant

(1) MARINESCO. Pathologie générale de la cellulé nerveuse. *Presse Médicale*, 27 janv. 1897.

avec le reste de la cellule resté normal. Le noyau est un peu plus volumineux et se colore d'une façon un peu plus diffuse ; son contour est moins bien défini, mais sa paroi est à peu près normale. Une altération beaucoup plus rare est la transformation de la cellule en un bloc homogène et subissant la désagrégation ou la fragmentation. Pour Marinesco, ces lésions sont caractéristiques du tétanos ; il ne les a retrouvées dans aucune autre intoxication.

En somme, les lésions décrites par Marinesco se rapprochent assez de celles trouvées par Beck, mais s'éloignent de celles de Nissl en ce que, pour ce dernier auteur, la destruction ne se limite pas d'ordinaire aux granulations chromatophiles, mais gagne la substance achromatique elle-même, au point de faire disparaître la cellule. Pour Marinesco, une telle destruction de la substance achromatique est rare. Toutefois ces trois auteurs sont d'accord sur un point, c'est la destruction des granulations de Nissl.

La même année Vincenzi (1) confirme la réalité des altérations médullaires dans le tétanos expérimental en employant la méthode au chromate d'argent de Golgi. Cette méthode, surtout utile pour l'étude des prolongements cellulaires, lui a révélé une lésion particulière consistant en des déformations, portant sur un ou sur plusieurs prolongements protoplasmiques et qu'il désigne sous le nom d'atrophie variqueuse. — Cet aspect

(1) VINCENZI. — Sulle fine alterazioni morfologiche delle cellule nervose nel tetano sperimentale. *Archivio per le scienze mediche*. 1897.

variqueux avait été déjà vu par Bonardi et correspond sans doute aux nodosités vues par Marinesco.

Claude (1) apporte en 1897 une importante contribution à l'étude des lésions médullaires consécutives à l'intoxication tétanique. Il s'agit d'un chien ayant reçu dans l'espace de trois semaines et en huit fois quatre centimètres cubes de toxine tétanique. Le lendemain de la dernière inoculation, les symptômes de l'intoxication se bornaient à une certaine faiblesse de la patte postérieure dont les muscles offraient une sorte d'état spasmodique. Quatre jours après, ces symptômes s'accrochèrent et aboutirent à une affection de la moelle, qui dura un peu plus de deux mois et se caractérisa par une paralysie ascendante, par un état spasmodique, surtout accentué aux membres inférieurs, qui offraient une sorte de tremblement, apparaissant à l'occasion des mouvements. « Au point de vue anatomique il existait un grand nombre de foyers, le plus souvent circonscrits, parfois un peu diffus, disséminés dans tout l'axe cérébro-spinal, et dans lesquels on trouvait une prolifération intense d'éléments lymphatiques, conjonctifs et névrogliques, en même temps que des altérations des vaisseaux extrêmement marquées sur ces points seulement.

« Les tubes nerveux qui traversent ces foyers subissent une désintégration myélinique complète sans destruction du cylindre. La substance grise est quelquefois envahie par le processus et altérée plus ou moins dans

(1) CLAUDE. — Myélite expérimentale subaiguë par intoxication tétanique. *Archives de physiol.*, oct. 1897, p. 843.

ses éléments ; les cellules offrent par le Nissl, et même au picrocarmin des altérations manifestes, consistant en des modifications du réseau chromatophile et du noyau. En résumé, on se trouve ici en présence d'un processus inflammatoire, sur tout interstitiel, de marche assez lente, d'une sclérose en évolution et le plus souvent encore embryonnaire, et Claude croit pouvoir rapprocher ce cas expérimental des myélites en foyers, des scléroses en plaques. »

Au mois d'août 1897, paraissent les recherches de Goldscheider (1), les plus importantes que nous possédions sur cette question, car elles ont été faites avec un luxe d'expérimentation qui n'a pas été égalé, et elles expliquent jusqu'à un certain point les variations des auteurs dans la description des lésions, en montrant que ces lésions sont fonction de l'intensité de l'intoxication et du temps qui s'étend entre l'examen et le début de l'affection. Ces recherches ont été faites sur un nombre très considérable d'animaux auxquels il injectait un centimètre cube de toxine tétanique aux états les plus divers de concentration, et qu'il sacrifiait à des espaces régulièrement espacés. Tous les examens faits par Goldscheider sont concordants ; les lésions sont réelles ; elles sont caractéristiques et de plus très précoces. Ces lésions sont visibles deux heures après l'intoxication. Le nucléole est gonflé dans toutes les cellules où la coloration bleue est plus claire. Les corpuscules de Nissl

(1) GOLDSCHIEDER. — Weitere beiträge zur Pathologie der Nervenzellen. *Fortschritte der medicin*; 1897, n° 16.

sont gonflés; ils se touchent presque, de sorte que la substance intermédiaire est réduite à de très fines stries : ils se fragmentent ensuite et perdent leur disposition ordonnée. La coloration de la substance intermédiaire et la fragmentation des corpuscules de Nissl donnent à la cellule un aspect contrefait. Les prolongements protoplasmiques prennent l'aspect d'une chaîne de saucisses. Après quatre heures, la tuméfaction du nucléole et des granulations du Nissl a atteint un haut degré. Après huit heures, la tuméfaction rétrograde ; les granulations de Nissl ne sont plus diffuses, mais présentent un haut degré de fragmentation. Les cellules sont donc altérées à un moment où aucun symptôme n'est survenu.

Avec les poisons dilués, les altérations se développent plus tard et plus lentement, mais durent plus longtemps. La tuméfaction des nucléoles atteint son maximum après trois jours, puis diminue.

Dans les deux cas, les lésions rétrogradent, disparaissent et la cellule reprend son état normal. On ne peut pas trouver de relation directe entre les altérations et les symptômes.

Ces lésions des cellules motrices des cornes antérieures, absolument caractéristiques du tétanos, suivent, d'après Goldscheider, une marche déterminée : 1° tuméfaction du nucléole ; 2° tuméfaction des corpuscules de Nissl ; 3° fragmentation des corpuscules de Nissl ; 4° désintégration granuleuse ; 5° augmentation de volume de la cellule ; 6° retour des corpus-

cules à leur forme normale et régénération de la cellule.

La série de ces altérations dépend dans sa durée de la concentration du poison. Elles se succèdent vite avec des solutions concentrées, lentement avec des solutions diluées.

Les cellules nerveuses réagissent d'ailleurs d'une manière inégale. On trouve à côté des cellules à différents états d'altération.

Quant aux relations qui existent entre les symptômes et les altérations, il n'y a qu'un rapport qui paraît bien établi, c'est que les solutions concentrées produisent des symptômes et des altérations plus rapides que les solutions diluées.

Mais il y a de nombreuses différences ; d'abord, à la suite d'injections de solutions concentrées, les symptômes s'exagèrent jusqu'à la mort, tandis que les altérations après avoir atteint leur plus haut degré présentent une tendance à la régénération. Avec les solutions diluées, il y a aussi divergence ; les symptômes s'exagèrent pendant que les lésions s'arrêtent ou rétrogradent.

En outre, à des altérations semblables correspondent des symptômes différents et à des symptômes semblables, des altérations différentes.

Ces altérations, que Goldscheider a également retrouvées après l'action de la strychnine, sont, pour lui, l'indice d'un processus chimique, d'une combinaison du poison avec les cellules nerveuses. Des groupes d'atomes cellulaires ont des affinités pour des groupes d'atomes du poison, et la combinaison se produit jus-

qu'à saturation. Si l'intoxication est violente, l'affinité est vite satisfaite. Si l'intoxication est faible, la saturation est plus lente à se produire.

Après la publication de ce travail, Goldscheider, en 1898, eut l'occasion d'examiner en collaboration avec Flatau deux cas de tétanos humain ayant entraîné la mort, l'un avec une température de 39°,3, l'autre avec une température de 38°,5 (1).

Chez le premier, les altérations des cellules étaient légères et rappelaient absolument celles que l'on fait naître chez les animaux par l'élévation artificielle de température. Les cellules des cornes antérieures paraissent grossies et éclaircies. Les prolongements protoplasmiques sont ramifiés et d'une longueur inusitée. Les cellules et leurs prolongements paraissent bleu de ciel et homogènes. Les corpuscules de Nissl sont dissous et il n'y a plus de trace de leur disposition en ordre ; sur le fond bleu de ciel, on peut voir quelquefois les débris de ces corpuscules ; mais beaucoup des cellules ne montrent plus aucun reste de substance chromatique. Le noyau est normal, plus clair, jamais pariétal. Le nucléole est fortement teinté, jamais grossi. Ces changements se trouvent dans toute la hauteur de la moelle, dans les cornes antérieures et dans les cornes postérieures, ainsi que dans les colonnes de Clarke. Pour Goldscheider et Flatau, ces altérations ressemblent absolument à celles qu'ils ont observées chez le lapin soumis à une élévation artificielle de tempéra-

(1) GOLDSCHIEDER et FLATAU. — Fortschritte der Medicin, 1898.

ture. Les lésions dues à la toxine tétanique se sont sans doute effacées devant celles produites par la température.

Goldscheider et Flatau font remarquer que sur ce point leurs observations sont concordantes avec celles de M. Déjerine (1).

Dans le second cas, au contraire, les lésions étaient manifestement semblables à celles que révèle l'intoxication tétanique chez les animaux.

En résumé, Goldscheider affirme la réalité d'altérations médullaires produites par la toxine tétanique; ces altérations portent essentiellement sur le nucléole et sur les corpuscules de Nissl.

En 1898 Chantemesse (2) et Marinesco confirment l'existence d'altérations histologiques dans la cellule nerveuse, en rapport avec le développement du tétanos.

La même année MM. Nageotte et Ettlinger (3) étudient les lésions médullaires produites par l'intoxication tétanique et les rapprochent des lésions que l'on observe chez les animaux empoisonnés avec l'iodure de potassium. Ces lésions dérivent de trois processus : chromatolyse, vacuolisation et fissuration.

A deux reprises différentes, J. Courmon, Doyon et Paviot (4) ont soutenu que la méthode de Nissl ne décèle dans les moelles tétaniques aucune lésion cellulaire pouvant rendre compte de l'apparition des con-

(1) DÉJERINE. — Sur la chromatolyse des cellules nerveuses au cours des infections avec hyperthermie. *Soc. de biol.* 17 juillet 1897.

(2) NAGEOTTE et ETTLINGER. — *Presse médicale*, 23 mars 1898.

(3) CHANTEMESSE. — *Société médic. des Hôpitaux*, 28 janv. 1898.

(4) J. COURMONT, DOYON et PAVIOT. — *Soc. de Biol.*, 11 août 1897. *Ibid.*, 1^{er} juin 1898.

tractures ou que les lésions que révèle cette méthode ne sont pas spéciales au tétanos.

Résumé. — En résumé, l'histoire de l'Anatomie pathologique du tétanos présente trois périodes :

La première, qui s'étend jusqu'aux travaux de Rokitsky, ne comprend que des comptes rendus d'autopsies et des observations macroscopiques. Sauf la névrite signalée pour la première fois par Lavrey et confirmée par plusieurs observateurs, toutes les autres lésions décrites, ramollissement de la moelle, congestions, extravasations sanguines ou séreuses, etc., sont ou des lésions cadavériques ou des lésions consécutives au tétanos et ne méritent pas d'être retenues.

Avec Rokitsky, en 1857, s'ouvre la seconde période qui dure jusqu'en 1893, période de recherches microscopiques, recherches faites avec beaucoup de talent, mais servies par une technique imparfaite. En laissant de côté la « granular desintegration » de L. Clarke, que beaucoup considèrent comme due à des artifices de préparation, les auteurs ou bien nient toute lésion ou bien se partagent entre la myélite et la névrite.

La dernière période s'ouvre avec la découverte de la méthode de Nissl et son application à l'étude des lésions médullaires dans l'intoxication tétanique expérimentale. Les lésions décrites jusqu'ici sont loin d'être concordantes. Les divergences s'expliquent par les variations personnelles de la technique et aussi par les états très différents dans lesquels se trouvaient les animaux examinés ; on ne doit pas oublier non plus que cette

méthode est à ses débuts, et sera sans doute perfectionnée. Toutefois une notion s'impose, c'est que la cellule nerveuse reçoit une injure directe du poison, qu'elle souffre, qu'il y a lésion, et que cette lésion se traduit à nos yeux par une altération des granulations de Nissl ; la presque unanimité des observateurs est d'accord sur ce point.

Quant à la signification pathologique de cette altération, on ne peut que se montrer très réservé ; ou mieux, cette signification ne saurait être établie tant que la signification physiologique des granulations de Nissl ne sera pas elle-même connue, et elle est loin de l'être. Quoi qu'il en soit, cette altération est l'indice d'un trouble profond, survenu dans la nutrition de la cellule et de ses prolongements, et ce trouble, à lui seul, peut jusqu'à un certain point expliquer les perturbations dont les symptômes tétaniques sont l'expression.

RECHERCHES PERSONNELLES

Moelle normale. — Avant d'aborder l'étude des lésions médullaires que nous avons rencontrées dans le tétanos expérimental, établissons la structure normale de la moelle épinière du lapin, que nous avons choisi comme objet de nos recherches. Nous aurons en vue surtout la région lombaire; de l'avis de tous les auteurs, c'est là que les lésions se trouvent le plus accentuées.

Nous avons suivi la même technique pour l'étude des moelles normales et des moelles tétaniques, la technique de Nissl.

Des fragments de moelle d'environ 1 à 2 centimètres de longueur sont durcis pendant quelques jours dans l'alcool à 96°. Après durcissement, les morceaux sont inclus à la paraffine par le procédé ordinaire. Les coupes étaient fixées sur la lame porte-objet avec l'albumine, séchées et portées sur la platine chauffante. Après refroidissement, nous les passions successivement au xylol, à l'alcool et les lavions à l'eau distillée. Elles étaient placées de demi-heure à une heure dans la solution colorante :

Bleu de Méthylène B	3 gr. 75
Eau distillée	1000

La différenciation suivie au microscope était réalisée avec le mélange alcool à 95° — 90 parties, huile d'aniline 10 parties.

L'étude des moelles normales nous a révélé les particularités suivantes :

Les cornes antérieures massives et volumineuses présentent à leur périphérie et dans leur portion antero-latérale les plus grosses cellules, celles qu'on désigne sous le nom de cellules motrices. Ce sont des cellules multipolaires très avides du colorant. (fig. 1). Leurs contours se détachent avec netteté de la névroglie environnante dont elles sont séparées par un espace péri-cellulaire, sans doute de nature lymphatique. Ils sont presque toujours concaves, c'est-à-dire que la partie du contour située entre deux prolongements est une courbe à concavité dirigée vers la névroglie. Le corps cellulaire montre dans son intérieur les granulations colorées signalées, pour la première fois, par Flemming, mais surtout décrites par Nissl ; on les appelle granulations de Nissl ou granulations chromatophiles. Ces granulations, en forme d'olives ou de fuseaux, sont, chez le lapin, rangées concentriquement autour du noyau, d'une manière plus ou moins serrée. Les prolongements protoplasmiques, rectilignes, ou quelquefois sinueux, contiennent, eux aussi, des granulations chromatophiles, mais plus allongées que celles du corps cellulaire. Le cylindraxe ne contient pas de granulations de Nissl. Dans la région où il se sépare du corps cellulaire, se trouve une plage très peu colorée, dépourvue de sub-

stance chromatique et que limite nettement une courbe à concavité tournée vers le cylindraxe, formée par les granulations du corps cellulaire. Le noyau, à contours très nets, est très pâle et contient un ou deux nucléoles, toujours très fortement colorés.

Moelle tétanique. — Pour varier les conditions de l'observation, nous avons fait porter plus particulièrement nos recherches sur trois cas de tétanos expérimental aussi différents que possible l'un de l'autre.

I. — Tétanos aigu, grave, se généralisant vite et entraînant la mort de l'animal vers le début du quatrième jour.

II. — Tétanos léger, chronique, restant localisé à une patte et ne se manifestant plus au bout d'un mois que par une contracture peu prononcée.

III. — Tétanos grave, mais en voie de guérison à la suite d'injection d'antitoxine dans le cerveau, et ne se manifestant plus après une période de deux mois que par une contracture de la patte postérieure gauche.

I. — Tétanos aigu, grave, se généralisant vite et entraînant la mort de l'animal vers le début du quatrième jour.

Un lapin du poids de 1 350 grammes a reçu par injection sous-cutanée, le 30 avril 1898, à 10 heures du matin, trois quarts de centimètre cube de culture de bacille tétanique, datant du 17 février précédent, encore très virulente. L'injection a été faite par M. Binot, préparateur à l'Institut Pasteur.

Début du tétanos, le deuxième jour, le 1^{er} mai. La patte

inoculée est légèrement écartée du tronc et un peu en extension.

Le 2 mai la patte inoculée est en extension complète ; l'autre patte est rigide. Le soir du même jour l'extension des deux pattes postérieures est complète ; quand l'animal se déplace l'arrière-train traîne sur le sol.

Le 3 au matin, rigidité des membres antérieurs, contracture des muscles du tronc et de l'abdomen. L'animal se traîne avec difficulté ; gêne respiratoire. A 3 heures l'animal est couché sur le flanc, et ne se déplace plus, crises convulsives rapprochées. La mort est imminente. L'animal est tué par contusion du bulbe.

L'autopsie ne nous révèle aucune lésion particulière. Les nerfs sciatiques examinés avec soin paraissaient normaux. Les muscles des membres postérieurs avaient leur aspect habituel ; en incisant la peau, une sérosité un peu plus abondante qu'à l'état ordinaire occupait les mailles du tissu conjonctif sous-cutané. Il ne nous a pas été possible de retrouver le lieu de l'inoculation.

La moelle a été enlevée en commençant par la région cervicale. Ses enveloppes étaient injectées de sang, mais non d'une façon manifestement plus intense que les enveloppes des moelles saines. La consistance était normale. La moelle fut soulevée dans sa totalité avec ses enveloppes et ses attaches furent rompues en dehors des ganglions spinaux. Nous l'avons placée immédiatement dans l'alcool à 96°, après l'avoir débitée en fragments de deux centimètres environ. L'un de ces fragments correspondait au renflement lombaire.

Après inclusion à la paraffine, des coupes longitudinales furent surtout pratiquées. Elles nous paraissent avoir un avantage marqué sur les coupes transversales ; d'abord le

nombre des cellules à examiner est bien plus considérable, en second lieu on peut croire que les lésions, si elles existent réellement, se localisent sur certains points avec plus d'abondance que sur les points voisins, et il était permis d'espérer que, dans le procédé des coupes longitudinales, ces parties altérées seraient mises en évidence par leur contraste avec les parties saines. Notre attente a été en partie déçue. Toutefois nous croyons que ce mode d'examen est plus rigoureux que la comparaison de moelles provenant d'animaux différents, l'un sain, l'autre malade. Ce n'est que rarement que nous avons pu obtenir des coupes différentes exactement comparables comme coloration et comme différenciation.

Les coupes du renflement lombaire nous ont donné les résultats les plus probants. Ces coupes ont été faites perpendiculairement à l'axe antéro-postérieur. Le segment de moelle lombaire que nous avons incliné dans la paraffine mesurait exactement 17 millimètres. Sa base correspondait au renflement maximum, et son sommet à la région dorsale; les coupes avaient ainsi une forme tronconique. Quand la moelle présente au rasoir sa face ventrale, l'on arrive très rapidement sur les cornes antérieures; les grandes cellules motrices de ces cornes forment deux colonnes parallèles situées de part et d'autre des sillons ou du canal de l'épendyme.

A un faible grossissement les cellules motrices paraissent peu altérées; leurs contours sont assez nets, leur coloration assez régulière, sauf toutefois au niveau du renflement lombaire; en faisant courir la préparation de la base vers le sommet, c'est-à-dire du renflement lombaire vers la région dorsale, on constate qu'à la base la coloration est plus intense et plus diffuse; ces caractères s'effacent vers le milieu de la coupe.

L'examen à un plus fort grossissement ne confirme pas d'une façon nette ce premier résultat ; le nombre des cellules altérées paraît aussi considérable au niveau du renflement lombaire que du côté de la région dorsale ; une coloration bleue plus intense et plus diffuse, est le seul caractère différentiel de la région lombaire qu'on puisse retenir.

Le nombre des cellules altérées nous a paru très considérable par rapport aux cellules saines. Les modifications observées portent à la fois sur le corps cellulaire et sur le noyau.

A. *Corps cellulaire.* — 1 : Les contours de la cellule sont moins nets qu'à l'état normal ; on ne trouve plus ces courbes régulièrement concaves vers l'extérieur de la cellule et s'étendant d'un prolongement protoplasmique à l'autre. La déformation tantôt frappe tout le contour de la cellule, tantôt est plus accentuée sur un point que sur les autres ;

2. Les cellules altérées sont généralement tuméfiées ; le degré de tuméfaction ne peut s'apprécier que par les dimensions relatives de la cellule et de l'espace péricellulaire qui la sépare de la névroglie environnante. Or, cet espace est lui-même agrandi ; il ne nous a jamais paru complètement rempli par la cellule comme le prétend C. Beck :

3. La substance achromatique des cellules lésées est toujours teintée en bleu plus ou moins clair ; elle est presque incolore dans les cellules normales.

4. Les granulations de Nissl sont les éléments qui présentent les altérations les plus remarquables. Ces altérations sont désignées par M. Marinesco sous le nom général de *chromatolyse*. Le mot est heureux et correspond à une réalité incontestable. Mais il a l'inconvénient de confondre des processus différents ou du moins des stades très divers d'un

même processus. On trouve dans des moelles tétaniques des cellules qui ne présentent d'autre signe d'adulteration qu'une coloration bleue de leur substance achromatique et de leur substance nucléaire. Les granulations de Nissl rangées concentriquement autour du noyau ont conservé leur volume normal. C'est déjà de la chromatolyse et on peut admettre que le poison dans son premier contact avec les granulations de Nissl en dissout une certaine partie et diffuse ensuite dans la substance achromatique ; cette substance qui devrait rester incolore prend alors une coloration plus ou moins foncée. Cette altération, très légère d'ailleurs, nous a paru très caractéristique des moelles tétaniques ; et il est très rare de rencontrer dans ces dernières des cellules nerveuses ayant conservé leur aspect primitif ; granulations foncées tranchant nettement sur le fond à peu près incolore de la substance achromatique.

5. A côté de cette diffusion de la substance chromatophile, l'altération la plus commune est la distribution irrégulière et confuse des granulations de Nissl. Ces granulations, au lieu de conserver leur disposition concentrique par rapport au noyau, semblent se concentrer en certains points de la cellule et s'y tasser de manière à ne plus laisser reconnaître aucune structure. Les portions de la cellule abandonnées par ces granulations ont une teinte claire par rapport aux secondes qui sont très foncées. C'est encore là de la chromatolyse, mais produite par un processus bien différent. Ces portions incolores correspondent-elles, comme le prétendent Cornélius Beck et Marinesco, à l'origine du cylindre axe ? La chose est possible ; les prolongements restés normaux paraissent être des prolongements protoplasmiques, et par exclusion on peut supposer que le cylindre axe naissait au point où s'est produit cette chromatolyse par-

tielle. Il ne m'a pas été possible d'en obtenir une confirmation directe ; la méthode de Nissl colore très mal le cylindraxe même dans les moelles tétaniques.

6. En même temps que se produit ce tassement des granulations de Nissl, l'on observe un autre phénomène, le plus significatif à mon sens, de la dégénérescence de Nissl ; c'est la fragmentation des granulations chromatophiles. Cette fragmentation est surtout visible dans les parties restées claires, c'est-à-dire à la périphérie de la cellule ; mais il est bien certain qu'elle atteint la totalité des granulations. En examinant un grand nombre de cellules arrivées à ce stade de dégénérescence, on peut observer tous les degrés de cette fragmentation depuis une diminution de volume à peine sensible des corpuscules jusqu'à leur réduction en poussière très fine. Les figures 2 et 3 représentent deux phases de cette fragmentation poussée à son extrême limite dans la figure 3.

Quant à la fissuration et à la vacuolisation, décrites par MM. Nageotte et Ettlinger, il ne nous a pas été donné d'observer ces deux phénomènes. Il est possible qu'à un stade très précoce, les granulations chromatophiles s'écartent l'une de l'autre, accusant ainsi les espaces qui les séparent et qui ont en effet la forme losangique. Si c'est là ce que ces auteurs ont voulu désigner, le fait paraît exact et a été confirmé. Quant aux vacuoles, décrites pour la première fois par Nehrlich dans le noyau moteur du trijumeau, à propos d'un cas de tétanos céphalique, elles ont été niées par certains observateurs qui les considèrent comme des artifices de préparation dûs au réactif durcissant. Il est vrai que Nehrlich avait employé le liquide de Müller, tandis que MM. Nageotte et Ettlinger se sont servis du formol. Dans ce cas, les vacuoles méritent d'être recherchées.

7. Les prolongements protoplasmiques participent aux altérations de la cellule : leurs contours sont moins nettement accusés qu'à l'état normal et tuméfiés ; les granulations chromatophiles y subissent le même phénomène de chromatolyse. On a beaucoup insisté sur leur varicosité ; elle ne m'a jamais paru bien nette. Quant à leur sinuosité que Marinesco considère comme un signe d'altération, ces sinuosités se trouvent aussi bien dans les cellules normales (fig. 1).

Le cylindraxe est resté presque toujours invisible ; à l'état normal il ne se colore pas par le Nissl et on ne le reconnaît qu'à cette portion de la cellule restée pâle, autour de laquelle les granulations chromatophiles sont disposées en croissant. Dans les moelles tétaniques, les cellules lésées ont leurs contours si altérés qu'on ne reconnaît plus cette origine ; d'un autre côté, s'il se colore par le Nissl, on n'a plus guère que ses dimensions pour le reconnaître ; or, c'est là un signe trop peu certain.

B. *Noyau*. — Les altérations du noyau paraissent tardives par rapport à celles du protoplasma cellulaire.

1. Les contours sont généralement moins nets. Cette disparition des contours n'est souvent pas un indice de lésion ; elle résulte du tassement des granulations chromatophiles sur un point qui fait disparaître les contours sur ce point.

2. Le noyau est souvent excentrique, jamais complètement pariétal ; il est quelquefois augmenté de volume.

3. Le corps nucléaire présente toujours une teinte bleue plus ou moins foncée, alors que dans les cellules normales il reste à peu près incolore.

4. Les nucléoles sont augmentés de volume et dans quelques cas ont des contours irréguliers. Ils sont souvent pariétaux par rapport aux noyaux.

En résumé, les altérations les plus caractéristiques portent sur les granulations de Nissl et consistent dans la fragmentation de ces granulations.

II. — *Tétanos léger, chronique restant localisé à une patte et ne se manifestant plus au bout d'un mois que par une contracture peu marquée.*

Un lapin du poids de 1 752 grammes a reçu par injection sous-cutanée, le 30 août 1898, 1/4 de centimètre cube de la même culture de bacille tétanique.

Début du tétanos, le sixième jour le 5 mai, par une gêne très légère des mouvements de la patte inoculée.

Le 6 mai, gêne un peu plus marquée.

Le 7 mai, la face dorsale du tarse traîne sur le sol pendant la marche. On ne constate d'ailleurs aucune tendance à la généralisation.

Le 8 mai état stationnaire.

A partir de ce moment, l'état général de l'animal s'améliore d'une façon manifeste; les mouvements sont vifs; l'augmentation de poids régulière. Mais la contraction persiste quoique légère un mois après.

L'animal est tué par contusion du bulbe le 30 mai.

L'autopsie ne révèle comme lésion visible qu'une injection sanguine très manifeste des enveloppes du nerf sciatique du côté inoculé et contracturé; injection due sans doute à la gêne circulatoire provoquée par la contracture. Pas d'autre lésion visible, pas d'atrophie des muscles de la patte inoculée.

L'examen microscopique de la moelle lombaire ne nous

a pas donné les résultats qu'il était permis d'espérer, c'est-à-dire des lésions nettement plus caractérisées du côté contracturé que du côté opposé.

A un faible grossissement, la coloration paraît plus intense et plus diffuse d'un côté que de l'autre ; c'est une différence de même ordre que celle qui distingue le renflement lombaire de la région dorsale.

A un fort grossissement, les cellules paraissent peu altérées et autant d'un côté que de l'autre ; et il est difficile d'affirmer que le côté malade est plus altéré que le côté sain. — En résumé, peu de lésions et lésions peu caractéristiques.

III. — *Tétanos grave, mais en voie de guérison à la suite d'injection d'antitoxine dans le cerveau, et ne se manifestant plus après une période de 2 mois que par une contracture de la patte postérieure gauche.*

Le lapin sur lequel nous avons fait porter nos recherches a été mis obligeamment à notre disposition par M. le Dr Borrel. Il avait reçu le 30 mars en injection sous-cutanée une dose de toxine mortelle en 3 jours. Le lendemain il présentait une contracture marquée des 2 membres postérieurs. A ce moment, c'est-à-dire 24 heures après l'injection de toxine, l'animal a reçu en pleine substance cérébrale une injection d'antitoxine. Cette injection arrête le tétanos. Les contractures restent limitées aux deux pattes postérieures ; le tétanos ne se généralise pas. La contracture des 2 pattes postérieures persiste longtemps : la guérison se manifeste d'abord par la disparition des contractures dans la patte postérieure droite ; mais elle est lente à venir, et deux mois après la patte postérieure gauche qui avait reçu l'injection

de toxine est encore fortement contracturée en extension. C'est à ce moment, le 30 mai, que l'animal est sacrifié par contusion du bulbe.

L'autopsie n'a révélé aucune lésion manifeste.

L'examen de la moelle lombaire, chez ce lapin, nous a révélé, dans les cellules motrices, une forme et une disposition des granulations de Nissl absolument caractéristiques. Ces granulations frappent d'abord par leur volume et l'intensité de la coloration (fig. 4). Leur forme est essentiellement variable : masses sphériques, croissants, fuseaux. Leur taille est aussi inégale ; mais toutes sont très grosses, dans tous les cas, plus grosses que les corpuscules normaux. On ne peut reconnaître dans leur distribution une disposition régulière quelconque. Ces granulations sont si volumineuses qu'il est toujours possible d'en faire la numération : leur nombre peut s'abaisser à quatre ou cinq, et ne dépasse pas vingt-cinq d'ordinaire. De plus, cette disposition particulière de la substance chromatophile n'est point accidentelle. La majorité des cellules la présente ; les différences portent essentiellement sur le volume et le nombre de ces masses.

L'interprétation d'une telle disposition ne laisse point que d'être embarrassante. L'accroissement du volume des granulations de Nissl n'est point un fait nouveau en lui-même. Il a été décrit et figuré par Goldscheider (1). Mais les granulations dessinées par Goldscheider sont

(1) GOLDSCHIEDER. — Weitere Beiträge zur Pathologie der Nervenzellen. — *Fortschritte der Medicin*. 1897, n° 46.

loin d'avoir le volume de celles que nous représentons, et, de plus, ce phénomène a été signalé dans des conditions toutes différentes, comme un des premiers signes de l'altération cellulaire, signe fugace disparaissant bientôt pour faire place à la fragmentation de ces mêmes granulations. Or, ici, nous le trouvons chez un lapin ayant reçu une dose de toxine mortelle en trois jours, et depuis deux mois en voie de guérison. Deux hypothèses peuvent être hasardées : Ou bien l'injection d'antitoxine dans le cerveau est survenue au moment où la lésion correspondait à l'aspect décrit et cette lésion s'est trouvée fixée dans sa forme ; les expériences de MM. E. Roux et Borrel ont en effet montré que l'injection d'antitoxine dans le cerveau a la propriété d'empêcher la propagation du mal, de l'enrayer au point précis où elle se trouvait au moment de l'injection. Ou bien l'on assiste à une des phases de régénération de la cellule, régénération très lente, puisque la contracture persiste encore très manifeste au bout de deux mois.

En résumé, cette troisième observation corrobore la première, et nous montre un phénomène constant chez tous les animaux présentant des symptômes tétaniques, c'est l'existence d'une anomalie dans la forme et la disposition des granulations chromatophiles.

DEUXIÈME PARTIE

MÉCANISME DES CONTRACTURES

L'étude du mécanisme par lequel se produisent les contractures tétaniques n'est qu'une des questions que soulève la physiologie pathologique du tétanos et non la moins intéressante ; c'est assurément une de celles qui, dans ces derniers temps, ont le plus vivement appelé l'attention des physiologistes et provoqué des interprétations qui sont loin d'être concordantes. Cette étude doit donner des symptômes caractéristiques du tétanos, c'est-à-dire des contractures et des convulsions, une explication qui, non seulement s'accorde avec les données de la physiologie actuelle et les résultats acquis par l'anatomie pathologique et l'expérimentation, mais encore qui rende compte de toutes les particularités du phénomène, c'est-à-dire de la localisation initiale et élective des contractures aussi bien que de leur généralisation ; en d'autres termes, il s'agit de préciser le mode d'action du poison tétanique, de déterminer sur quel organe, sur quel tissu, sur quel élément anatomique se porte cette action, et en quoi consiste cette

action elle-même. C'est seulement dans ces dernières années que cette question est entrée dans une voie scientifique, du jour où la découverte de la toxine tétanique a permis l'expérimentation.

Jusqu'alors les cliniciens, partagés d'avis parce qu'ils ignoraient la nature spécifique de la maladie, avaient émis sur la pathogénie des tétanos des théories restées longtemps classiques : théorie musculaire, théorie humorale et théorie nerveuse. Si chacune de ces théories renferme un essai d'explication physio-pathologique, il est manifeste que le facteur étiologie tient la plus grande place dans les préoccupations des observateurs. Et lorsque les partisans de l'une ou de l'autre de ces hypothèses étaient arrivés à établir la cause la plus probable de la maladie, ils arrêtaient à ce point leurs investigations et ne recherchaient guère comment cette cause une fois trouvée pouvait déterminer la manifestation et l'enchaînement des symptômes.

Aujourd'hui, le problème se présente sous un autre aspect. Non seulement on sait que le tétanos est une intoxication ; mais encore l'expérimentation a introduit dans nos connaissances un fait nouveau et de haute valeur dans le sujet qui nous occupe, je veux parler de la contracture débutant toujours par les muscles de la région inoculée, chez les animaux qui ont reçu une injection sous-cutanée de toxine.

Contracture initiale. — Il est un fait constant, accepté par tous les expérimentateurs, c'est qu'à la suite d'une inoculation sous-cutanée de culture du bacille tétanique

ou de toxine tétanique, l'apparition du tétanos généralisé est précédée invariablement de la contracture de certains muscles voisins du lieu de l'inoculation et que, dans l'évolution du tétanos généralisé, les muscles situés du côté qui a reçu l'injection sont pris en plus grande masse et plus tôt que ceux de la partie opposée du corps. Vaillard et Vincent (1) ont même démontré qu'on peut provoquer la contracture d'un seul muscle en lui injectant une dose très faible de toxine.

Chez l'homme, le tétanos traumatique présente d'autres caractères. La série des phénomènes locaux commence presque toujours par le trismus. Cependant on a aussi observé quelquefois les premiers symptômes tétaniques dans le territoire de la région lésée. Billroth (2) fait remarquer que le tétanos peut être limité à une extrémité, à une main par exemple. On sait d'un autre côté qu'il n'est pas rare de voir des amputés qui contractent le tétanos éprouver dans leur moignon les premières contractures avant que celles-ci se généralisent (Goldscheider) (3).

Klemm (4) pense même, maintenant que l'attention est attirée sur la généralité de cette contracture initiale, que les premières raideurs seront cherchées avec plus de soin et plus souvent constatées dans le territoire de

(1) VAILLARD et VINCENT. — *Soc. de biol.* 1890. — *Comptes-rendus Acad. Sciences* 1891. — *Ann. Inst. Pasteur.* 1891.

(2) Billroth. — *Allgm. Chir. Path und Ther.*

(3) GOLDSCHIEDER. — Comment agit le poison tétanique sur le système nerveux. *Zeits. f. Klin. Med.*, 1894. T. XXVI, p. 175.

(4) KLEMM. Zur frage des Kopftétanus. *Berl. Klin. Wochen*, 1893, p. 65.

la porte d'entrée. Un accident survenu à un expérimentateur de Lyon, qui, par mégarde, s'enfonça dans les muscles de l'éminence thénar une aiguille imbibée de toxine tétanique, prouve que la pénétration sous-cutanée de faibles quantités de toxine tétanique provoque chez l'homme, comme chez les animaux, une contracture n'intéressant que les muscles de la région inoculée. La contracture survint en effet quelques jours après, non douloureuse, resta localisée à l'éminence thénar et céda à une injection d'antitoxine (1).

Behring, dans sa monographie sur la sérothérapie, cite un cas de tétanos humain (2) observé par le Dr J. Rotter où la contraction débute par la région blessée. « P. Muller, 25 ans, garçon d'écurie, se fit le 6 juillet, avec un crochet de fer, une plaie entre le pouce et l'index. La plaie fut pansée à l'acide phénique et paraissait guérie huit jours après. Le 14 juillet, le patient éprouve de la raideur dans la main ; il continue à travailler jusqu'au 17. Le 21 juillet, survient du trismus, etc...

Chez le cheval, l'abaissement de la paupière clignotante constitue le premier signe du tétanos, quelle que soit la porte d'entrée ; je ne connais point d'observation où l'on ait signalé une contracture localisée en rapport avec la région lésée.

Chez les petites espèces animales, utilisées dans le tétanos expérimental (souris, cobaye, lapin), la première

(1) Communication verbale de M. le docteur Borrel.

(2) D'après le Mémoire de MM. Roux et Vaillard. — Contribution à l'étude du tétanos. *Ann. Inst. Pasteur*, 1893, p. 103.

contracture apparaît régulièrement à l'endroit du corps où a eu lieu l'injection.

Après une injection intra-veineuse de toxine, la contracture initiale fait défaut et le tétanos se généralise d'emblée.

Le chien présente les mêmes phénomènes que le cobaye et le lapin et meurt assez rapidement du tétanos généralisé avec début des contractures par la patte inoculée. (Courmont et Doyon) (1).

L'une des plus grosses difficultés du problème qui nous occupe est l'explication de cette contracture locale, correspondant toujours au territoire de l'inoculation. Cette explication est de première importance pour la compréhension du mode d'action du poison tétanique. Bien que la contracture locale diffère profondément des contractures généralisées du tétanos développé et surtout des convulsions tétaniques chez l'homme, il est incontestable que les unes et les autres sont de même nature, que les contractures généralisées ne sont que l'exagération des premiers symptômes et le résultat de leur marche envahissante, et que du moment, où la contracture locale aura reçu une interprétation scientifique basée sur des faits positifs et sur une expérimentation rigoureuse, la pathogénie du tétanos généralisé se trouvera éclairée du même coup.

Aussi les physiologistes ont-ils, dans ces derniers temps, fait porter leurs recherches sur la nature de cette contracture locale, de beaucoup la plus accessible à l'expérimentation. L'histoire de ces recherches ne

(1) J. COURMONT M. DOYON. et — Mécanisme de production des contractures dans le tétanos. *Arch. de Phys.* 1893.

date que de quelques années et commence avec la découverte du bacille et de la toxine tétaniques. Nos connaissances à ce sujet sont dues aux travaux de Tizzoni et Giuseppa Cattani (1890) Knud Faber (1890), Vaillard et Vincent (1890), Brunner (1891-1892-1894), Autokratow (1892), J. Courmont et Doyon (1892-1893-1894-1895), Klemm (1893), Buscke et Oergel (1893), Harnack et Hochheim (1894), Goldscheider (1894), Gumprecht (1894).

Une des premières hypothèses qui se présentent à l'esprit pour expliquer la correspondance qui existe entre la région de la contracture et le lieu de l'inoculation, est que le poison tétanique exerce une action directe sur la fibre musculaire ou sur son appareil moteur. Bien que le muscle n'entre en contraction que sous l'influence des excitations qui lui sont transmises par son nerf moteur, nous savons par les expériences de Cl. Bernard que le muscle possède une irritabilité propre et il n'était pas irrationnel de penser que le poison tétanique possède une affinité particulière pour la fibre musculaire et puisse en provoquer la contracture. Ce fut, en effet, l'opinion émise par Vaillard et Vincent (1) qui ne voyaient d'autre manière d'expliquer le début constant de la maladie par les muscles intéressés dans l'inoculation que de supposer une action directe du poison sur le muscle. Il est vrai de dire que ces deux expérimentateurs croyaient en même temps à une action du poison sur les centres nerveux ; pour eux, la toxine tétanique était un poison *neuro-musculaire*.

(1) VAILLARD et VINCENT. — *Loc. cit.*

Action du curare. — Mais l'hypothèse d'une action directe du poison tétanique sur le muscle est aujourd'hui complètement infirmée. Sans rappeler que l'étude anatomopathologique des muscles contracturés n'a révélé d'autres lésions que celles provenant de la contracture même, les expériences instituées ont démontré que le poison ne porte pas son action sur le muscle. On a utilisé la propriété que possède le curare de séparer physiologiquement le muscle de son nerf; si la substance musculaire était influencée par la toxine tétanique, cette influence devrait persister même après l'injection de curare. Or, il n'en est rien; les résultats obtenus par divers observateurs (Brunner (1), Courmont et Doyon (2), Gumprecht (3)) sont concordants sur ce point; après une injection de curare les contractures disparaissent. Les expériences de MM. J. Courmont et Doyon sont très démonstratives à cet égard. Ils se sont placés dans les trois conditions suivantes : 1° lapins ayant seulement une patte postérieure complètement contracturée depuis un certain temps; 2° Lapins ayant un tétanos généralisé rapide à la suite d'une inoculation intraveineuse; 3° grenouille ayant depuis quelques jours un tétanos généralisé à la suite d'une inoculation sous-cutanée. — Dans les deux derniers cas l'injection de curare a fait complètement cesser et presque immédiatement les contractures dans les muscles intéressés,

(1) BRUNNER. — *Deutsch. Med. Wochenschr.* 1894, et *Berl. Klin. Wochenschr.* 1894.

(2) J. COURMONT ET DOYON. — *Arch. de phys.* 1893.

(3) GUMPRECHT. — *Deutsch. Med. Wochenschr.* 1894.

qui ont retrouvé leur souplesse primitive. Dans le premier cas, la curarisation a fait disparaître la plupart des symptômes, mais la patte inoculée conserve une certaine rigidité due sans doute à des altérations matérielles, en rapport avec la durée de la contracture.

Section des nerfs moteurs. — La fibre musculaire étant insensible à l'action de la toxine tétanique, on peut penser que celle-ci exerce son influence sur le nerf moteur ou sur son appareil terminal. Cette manière de voir était celle de Knud Faber (1) qui croyait que les contractures locales, aussi bien que les contractures généralisées, sont produites par l'irritation des bouts périphériques des nerfs moteurs. Mais cette opinion de Knud Faber a été infirmée de bonne heure par les expériences de Tizzoni et Giuseppa Cattani (2), de Vaillard et Vincent (3) qui ont démontré que les muscles, dont les nerfs moteurs ont été coupés, restent libres de toute contracture. Ces résultats ont été confirmés par Autokratow, Courmont et Doyon, Brunner, Goldscheider, Gumprecht. Tous reconnaissent que les muscles en état de tétanos perdent leur raideur si toutes les fibres motrices de ces muscles ont été sectionnées.

Action du chloroforme. — Les expériences réalisées avec le chloroforme confirment en tous points les conclusions précédentes. Ces expériences ont été faites par

(1) KNUD FABER. — Die Pathogenese des tetanus. *Berl. Klin. Wochen*, 1890, p. 717.

(2) TIZZONI UND GIUSEPPA CATTANI. — Untersuchungen ueber den Tetanus gift. — *Archiv. f. exp. Path.* 1890.

(3) VAILLARD et VINCENT. — *Loc. cit.*

MM. J. Courmont et Doyon (1) en 1893, et reprises par Goldscheider (2) en 1894. Les expériences des premiers ont porté sur le lapin et le chien. Sous l'influence du chloroforme, la raideur générale disparaît ; certains muscles seuls restent contracturés, les auteurs attribuent cette persistance de la contracture à une altération matérielle du tissu musculaire. Goldscheider a chloroformisé une souris à laquelle il avait donné une contracture locale d'un membre ; la rigidité musculaire disparaît pendant l'anesthésie ; si l'on cesse de donner le chloroforme, le premier signe de la cessation de l'anesthésie est le retour de la contracture. Cette contracture revient avec rapidité avant que l'animal ait donné aucun signe de réveil. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par la section des nerfs ; le muscle, le nerf moteur ne sont pas directement atteints par le poison tétanique. Ils reçoivent simplement l'influence médullaire.

Destruction de la moelle lombaire. — C'est à la même constatation qu'ont conduit les expériences de destruction de la moelle, réalisées pour la première fois par MM. Vaillard et Vincent (3) et reprises depuis par Autokratow (4), et par J. Courmont et Doyon (5). Chez un animal atteint de tétanos généralisé, MM. Vaillard et Vincent ont détruit graduellement la moelle par l'in-

(1) COURMONT et DOYON. — *Archiv. de Physiol.* 1893.

(2) GOLDSCHIDE. — Comment agit le poison tétanique. *Zeits. f. Kli. Med.* 1894.

(3) VAILLARD et VINCENT. — *Loc. cit.*

(4) AUTOKRATOW. — *Archives de Méd. exp.* 1892.

(5) J. COURMONT et DOYON. — *Loc. cit.*

introduction d'une tige flexible dans le canal vertébral ; ils ont vu les contractures disparaître progressivement dans les membres innervés par les portions détruites de l'axe spinal. De même si, chez un animal dont le renflement lombaire a été préalablement détruit, on inocule dans les membres postérieurs une dose suffisante de toxine pour produire un tétanos généralisé, on voit les pattes postérieures rester flasques et inertes, alors que toutes les parties du corps en rapport avec la portion intacte du névraxe sont rigides et contracturées.

On peut donc admettre dès à présent comme un point définitivement acquis, dans la contracture tétanique, le muscle ni son nerf moteur ne sont directement influencés par le poison ; ils répondent seulement aux excitations transmises par la moelle.

De même, tous les observateurs sont d'accord pour n'accorder à l'encéphale aucun rôle dans la production des contractures.

Dans l'état actuel, et nous abordons ici le seul point vraiment en litige de la question, deux seules hypothèses sont possibles : ou bien les cellules motrices de la moelle subissent l'influence de la toxine tétanique, ou bien leur suractivité est sollicitée par les nerfs sensitifs, mis en état d'hyperexcitabilité par le poison.

C'est entre ces deux opinions que se partagent à l'heure actuelle les physiologistes.

Précisons d'abord les données du problème, car la première hypothèse peut elle-même être prise dans deux sens différents : on peut admettre ou bien que la toxine

irrite directement la cellule nerveuse en se substituant aux excitations normales venues de la périphérie et par cette irritation provoque la contracture ; ou bien que la toxine n'a d'autre effet que de mettre la cellule nerveuse en état d'hyperexcitabilité, sans l'irriter directement ; dans ce second cas, l'hyperexcitabilité ne se manifeste que sous l'influence d'excitations parties de la périphérie. Pour éviter toute confusion et aussi de longues périphrases, nous désignerons la première hypothèse sous le nom de *théorie de l'irritation centrale* et la seconde sous celui de *théorie de l'hyperexcitabilité centrale*. Quant à la troisième hypothèse, qui considère la suractivité des cellules nerveuses comme sollicitée uniquement par une hyperirritation des terminaisons périphériques sensitives, elle est souvent désignée sous le nom de *théorie réflexe de la contracture* ; mais cette dénomination nous paraît impropre, car dans la théorie de l'hyperexcitabilité centrale, on admet aussi la nature réflexe de la contracture. Nous préférons la désigner sous le nom de *théorie de l'irritation périphérique*. Ainsi, l'influence de la toxine sur le muscle et sur son nerf moteur se trouvant éliminée, la pathogénie de la contracture ne peut s'expliquer que par l'une de ces trois hypothèses.

Théorie de l'irritation centrale. — Cette théorie paraît surtout avoir été défendue au début de ses recherches par Conrad Brunner, qui depuis s'est rallié nettement à la théorie de l'hyperexcitabilité centrale. Brunner s'appuyait surtout sur l'expérience suivante ; il coupe chez

un lapin le nerf trijumeau d'un côté, dans son trajet intracranien, et fait dans le territoire de ce nerf une injection sous-cutanée de toxine tétanique. Il constate à la suite que le muscle palpébro-orbiculaire se montre contracté à un moment où encore aucun des autres muscles de la région n'était atteint de contracture. Aussi Brunner croyait-il que les contractures étaient produites par l'action irritative et directe du poison sur l'appareil central et que, pour provoquer leur production, il n'était pas nécessaire d'une excitation réflexe.

Cette expérience est loin d'être démonstrative, et rien ne prouve d'une façon absolue que la région inoculée ait été complètement privée de conduction centripète.

A un autre point de vue, une telle conception de la contracture tétanique est loin d'être en accord avec les données de la physiologie actuelle. On comprend mal un poison faisant l'office d'un excitant direct. La moelle ferait preuve d'un automatisme qu'on lui attribue quelquefois, mais qui n'existe pas en réalité. Les neurones médullaires ne possèdent aucune spontanéité d'action ; ils n'entrent en jeu que sous l'influence d'un excitant adéquat, c'est-à-dire transmis par un nerf centripète.

D'ailleurs, une expérience réalisée par Conrad Brunner lui-même tranche définitivement la question et nous permet d'éliminer définitivement une telle théorie. Sur une grenouille, ayant un tétanos généralisé, Brunner coupe les racines postérieures correspondant aux pattes postérieures des deux côtés ; les pattes postérieures deviennent plus souples. Il coupe ensuite la moelle au-dessus du point d'émergence des racines pos-

térieures coupées. Les contractures cessent aussitôt dans les membres postérieurs, mais persistent dans les membres antérieurs. La portion de l'axe gris qui commande les muscles des membres postérieurs, privée de toute excitation centripète, est devenue impuissante à produire la contracture.

Nous ne nous trouvons plus en présence que des deux dernières hypothèses.

Théorie de l'hyperexcitabilité centrale.— Dans l'esprit de cette théorie, le poison, comme précédemment, concentre toute son action sur les centres médullaires, mais n'a d'autre effet que de mettre les neurones moteurs en état d'hyperexcitabilité. Les terminaisons sensibles périphériques échappent à l'action de la toxine ; elles ne transmettent à la moelle, comme dans l'état normal, que des excitations banales ; mais tandis que ces excitations banales transmises à un neurone moteur normal n'ont d'autre conséquence que la contraction tonique normale, le phénomène est tout autre, quand ces excitations sont transmises à un neurome en état d'hyperexcitabilité. La réaction n'est plus en harmonie avec la cause qui la provoque, et l'énergie dégagée hors de proportion avec l'excitation initiale : c'est ce dégagement exagéré d'énergie qui crée la contracture permanente, comme est permanente l'impression périphérique. Cette manière de voir est celle de Brunner, de Goldscheider et de Gumprecht. Pour notre part, nous l'adoptons sans hésitation.

Théorie de l'irritation périphérique. — Pour les partisans de cette hypothèse, la moelle conserve son pouvoir excito-moteur normal ; elle est à l'abri des injures du poison tétanique ; celui-ci porte toute son action sur les terminaisons sensibles périphériques, les irrite. L'exagération et la permanence de cette irritation sollicitent d'une manière permanente et exagérée le pouvoir excito-moteur des centres et provoquent la contraction. Cette hyperirritation des terminaisons sensibles périphériques explique tous les phénomènes du tétanos ; elle est le tétanos lui-même. Cette hypothèse est défendue par Autokratow et par MM. Courmont et Doyon (1), surtout dans leur premier mémoire.

Il est incontestable que cette dernière hypothèse, surtout lorsqu'il s'agit d'expliquer une contracture locale, est plus séduisante et plus satisfaisante pour l'esprit ; le poison déposé en un point irrite les terminaisons sensibles de ce point et, par voie réflexe, réagit sur les muscles de la région inoculée. Tandis que l'hypothèse qui considère la raideur initiale comme provenant d'un groupe de neurones centraux nous apparaît au premier abord énigmatique. Comment expliquer en effet que cette partie de la substance grise, qui innerve les muscles situés dans le voisinage de l'inoculation, soit affectée la première et d'une manière très intense par le poison tétanique, qui respecte non-seulement les autres parties de l'axe gris, mais encore la région située symétriquement de l'autre côté.

(1) COURMONT et DOYON. — *Archives de Phys.*, 1893.

Mode de propagation du poison. — Si le poison tétanique se répandait uniquement dans l'organisme par l'intermédiaire du sang (Pestana) (1), un tel phénomène serait à peu près incompréhensible; même en supposant, comme le fait Goldscheider (2), que le poison se propage non seulement par le sang mais encore par les gaines lymphatiques des nerfs de la région inoculée, gaines qui communiquent avec les espaces sous-duremériens et sous-arachnoïdiens du système nerveux central, on explique bien un plus grand afflux du poison dans la région de l'axe gris intéressée, mais on ne rend point compte de l'offense strictement limitée aux noyaux d'origine des nerfs moteurs de la région considérée. Si, au contraire, on admet, comme le fait Bruschettini (3), et comme l'a démontré Marie (4), que le poison tétanique se répand dans l'organisme d'une part au moyen du sang, d'autre part par l'intermédiaire du système nerveux qu'il envahit de proche en proche, à partir du point d'inoculation, on éclaire du même coup, dans la seconde hypothèse aussi bien que dans la première, une action du poison, strictement limitée aux cellules motrices qui commandent les nerfs de la région inoculée. C'est à cette manière de voir que se rattachent Golds-

(1) PESTANA. — De la diffusion du poison du tétanos. *Soc. biol.*, Paris, 1891 (511-513).

(2) GOLDSCHIEDER. — Comment agit le poison tétanique. *Zeits. f. Klin. Med.* 1894.

(3) BRUSCHETTINI. Sulla diffusione nell'organismo del venenodel tetano. — *Rif. med. Napoli*, 1898, p. 1346.

(4) MARIE. — *Recherches sur la toxine tétanique*, Ann., Inst. Past. T. XI.

cheider (1) et Brunner (2) ; tandis que Goldscheider croit à une action qui se propage de proche en proche, à partir du point d'inoculation, Brunner est plutôt d'avis que le poison porte d'emblée son action sur la cellule nerveuse.

Entrons maintenant dans la discussion des raisons d'ordre expérimental qui plaident en faveur de l'une ou de l'autre théorie, de l'irritation périphérique ou de l'hyperexcitabilité centrale. Les expériences instituées sont de deux ordres : les unes ont eu pour base l'emploi de la cocaïne ; les autres, beaucoup plus importantes et s'inspirant des belles recherches de Magendie sur les fonctions des racines, consistent dans l'observation des phénomènes qui suivent la section des racines chez les animaux rendus tétaniques, soit avant, soit après l'inoculation.

Action de la Cocaïne. — C'est Autokratow (3) qui, le premier, a réalisé les expériences avec la cocaïne. La cocaïne passe pour être un curare sensitif, elle semble agir sur les extrémités nerveuses sensibles comme le curare agit sur les extrémités nerveuses motrices ; si la toxine n'agit que par irritation des extrémités périphériques, l'injection de cocaïne dans un membre contracturé devrait faire disparaître la contracture. En effet, Au-

(1) GOLDSCHIEDER. — *Loc. cit.*

(2) BRUNNER. — *Loc. cit.*

(3) ANTOKRATOW. — Recherches expérimentales sur le mode de production des contractures dans le tétanos. *Arch. med. Exp., et Anat. Path.* 1892.

tokratow, pour examiner l'influence de la sensibilité et contrôler la théorie de l'irritation périphérique, a fait une injection de cocaïne après une contracture développée du membre postérieur; il a trouvé que la contracture s'affaiblissait au bout de trois à cinq minutes, pour reparaitre plus tard. Mais les résultats obtenus par Autokratow sont infirmés en partie par les expériences de Goldscheider (1) qui, lui aussi, s'est servi de cocaïne. Après injection de cette substance, il a constaté une très importante diminution de la contracture chez la souris, mais chez le cobaye, malgré une bonne anesthésie, il n'a pu enregistrer qu'un ramollissement insignifiant des muscles contracturés. On ne pouvait nier une influence générale, manifeste, passagère, diminuant tous les réflexes, mais il n'y avait point de relâchement digne de remarque des muscles tétanisés. Ces essais ne prouvent donc point que la contracture tétanique ne reconnaît d'autre cause que l'irritation périphérique; ils prouvent plutôt que la cocaïne peut agir aussi sur les nerfs moteurs.

Section des racines postérieures. — Autokratow, dans une autre série d'expériences, a réalisé sur deux cobayes et sur un chat rendus tétaniques la section des racines postérieures et a constaté que cette section suffisait à faire cesser les contractures. Il en conclut que le poison tétanique irrite les extrémités périphériques des nerfs sensibles et que cette irritation transmise aux cellules

(1) GOLDSCHIEDER. — *Loc. cit.*

motrices des cornes antérieures est la seule cause de la contracture. Comme Antokratow avait trouvé en même temps que l'arrachement de la peau ne change rien à la contracture, il a pensé que le poison agissait spécialement sur les nerfs sensibles des muscles.

C'est cette manière de voir que MM. J. Courmont et Doyon acceptent sans restriction dans leur premier mémoire (1). MM. J. Courmont et Doyon appuient leur manière de voir sur les résultats fournis par la section des racines postérieures. Sur un jeune chien, ils coupent du côté droit toutes les racines sensibles de la première paire lombaire à la dernière sacrée. Le quatrième jour, ils font une injection de culture filtrée dans la patte postérieure droite du chien opéré et d'un chien témoin. Seize heures plus tard, la patte postérieure droite du témoin est complètement tétanique, celle de l'opéré absolument souple. Le tétanos se généralise complètement chez le témoin. Il respecte seulement la patte postérieure droite chez l'opéré mort avec ces symptômes.

Dans une autre expérience, chez un jeune chien avec tétanos généralisé, ils coupent les racines sensibles correspondant à un membre postérieur; ce membre devient aussitôt souple, mais les contractures ne disparaissent pas dans tous les muscles, sans doute, ajoutent les auteurs, parce que des réflexes pouvaient partir des nerfs sensitifs des autres points du corps où le poison tétanique avait diffusé. Ils opèrent alors sur un chien où

(2) J. COURMONT ET DOYON. — Mécanisme de production des contractures du tétanos. *Arch. de physiologie*, 1893, p. 64.

seule la patte inoculée est tétanique ; après la section des racines postérieures, la patte devenait souple, mais le triceps restait encore contracturé en partie. Les auteurs trouvent alors une autre explication à la permanence de la contracture du triceps ; c'est que ce muscle, tétanique depuis quelque temps, a subi des altérations secondaires irréparables qui le fixent dans sa contracture et l'empêchent de revenir à l'état de relâchement. Ces altérations ont été étudiées par les auteurs dans un mémoire spécial (1) ; elles surviennent également après l'action du curare. Les muscles ont en même temps perdu leur excitabilité électrique ; il n'est donc pas étonnant, que dans ces circonstances, après la section des racines postérieures, quelques muscles restent contracturés.

De ces résultats confirmés par ceux que leur a donnés la section des nerfs sensitifs d'un muscle avant l'inoculation dans ce muscle, MM. J. Courmont et Doyon (2) concluent que le poison tétanique n'agit pas directement sur la moelle, mais engendre la contracture tétanique par voie réflexe, en irritant l'extrémité périphérique des nerfs sensitifs.

Dans un autre mémoire (Influence comparée du poison tétanique sur l'excitabilité des systèmes nerveux moteur et sensitif) (3), qui contient des expériences

(1) J. COURMONT ET DOYON. — Quelques points particuliers de la pathogénie des contractures du tétanos. *Arch. de Physiol.* 1893, p. 114.

(2) J. COURMONT ET DOYON. — *Soc. de Biol.*, 24 déc. 1894.

(3) J. COURMONT ET DOYON. — *Archiv. de physiologie*, 1894, p. 391.

fort intéressantes et sur lesquelles nous nous proposons de revenir, les auteurs arrivent à cette conclusion que le poison ne modifie pas l'excitabilité des nerfs moteurs, mais agit comme s'il s'adressait au système sensitif. Ils sont déjà moins affirmatifs et ils ajoutent : « c'est ainsi qu'il nous paraît difficile de juger si le poison tétanique agit sur les nerfs sensitifs seuls ou également sur la moelle. En affirmant que ce poison exerce une action élective sur le système nerveux sensitif, nous ne croyons pas qu'il soit possible de dissocier fonctionnellement les deux éléments, cellule et nerf, qui le composent. »

Dans un dernier travail (1), l'hésitation de MM. J. Courmont et Doyon se trahit encore davantage. Ils reconnaissent qu'ils ne peuvent pas démontrer d'une façon péremptoire que le poison tétanique agit directement sur le neurone sensitif périphérique, mais ils dénie à leurs contradicteurs la possibilité de démontrer l'action exclusive du poison tétanique sur la moelle. Ils admettent, pour l'instant, « une action simultanée du poison tétanique sur le neurone sensitif périphérique et sur certains éléments centraux ». On voit que l'accord est bien près de se faire.

Toutefois, en analysant de près les faits expérimentaux que nous venons de passer en revue, en tenant compte des résultats positifs fournis par l'anatomie pathologique et des démonstrations données tout récemment sur l'affinité du poison tétanique pour les centres

(1) J. COURMONT ET DOYON. — *Archives de Physiol.*, 1895.

nerveux, en invoquant les effets produits par l'injection de toxine dans la substance cérébrale, on arrive à cette conviction que la toxine porte uniquement son action sur les neurones centraux, non pour les irriter, mais pour les mettre en état d'hyperexcitabilité.

L'argument de plus haute valeur, invoqué par les partisans de l'irritation périphérique, est l'affaiblissement des contractures d'un membre tétanisé, après la section des racines postérieures correspondant à ce membre. Tous les auteurs sont d'accord pour admettre qu'il n'y a pas disparition des contractures, mais seulement diminution dans leur intensité. MM. Courmont et Doyon expliquent cette persistance par une altération matérielle de la fibre musculaire. Sans nier leur existence, il faut bien reconnaître que de telles altérations ne se produisent qu'après une durée considérable du tétanos. Goldscheider a lui aussi, chez le lapin, coupé les racines postérieures, correspondant à un membre tétanique, et a observé le relâchement de la contracture, mais non sa disparition. Gumprecht prétend même que si l'on coupe les racines postérieures avant l'inoculation, le tétanos local du membre inoculé est tout aussi net.

Dans tous les cas, l'expérience déjà citée et réalisée par Brünner (1), sur la grenouille, dont la fibre musculaire ne subit pas d'altération par le fait d'une contracture prolongée, résout la difficulté.

Sur une grenouille ayant un tétanos généralisé, on

(1) BRUNNER. — *Loc. cit.*

coupe les racines postérieures, correspondant à une patte postérieure : le tétanos diminue sans disparaître complètement ; on coupe les racines postérieures du côté opposé, les deux pattes postérieures sont beaucoup plus souples, mais ce n'est qu'après la section de la moelle au-dessus du point d'émergence des racines postérieures coupées que les contractures cessent complètement. La partie postérieure de l'animal, privée de toute impression sensitive, devient sans mouvement, pendante ; la partie antérieure reste tétanique.

Quelle interprétation donner à de tels résultats expérimentaux ? On ne peut s'empêcher de songer à l'influence de la sensibilité sur le tonus musculaire et à la disparition du tonus à la suite de la section des racines sensibles. Une diminution de la contracture tétanique, après section des racines postérieures, ne prouve pas qu'il y a une irritation exagérée des terminaisons sensibles, mais seulement que la contracture tétanique doit présenter une certaine relation avec le tonus et se produire comme lui sous l'influence des excitations parties de la périphérie.

Je reconnais que cette expérience ne prouve pas davantage qu'il y a hyperexcitabilité centrale.

Mais il y a d'autres faits, Goldscheider a constaté, quelques heures après la section des racines postérieures, une exaltation manifeste du pouvoir réflexe indirect dans le territoire spinal du membre inoculé ; si l'on frappe légèrement sur la tête de l'animal suspendu par la nuque, la patte du côté contracturé présente une secousse pendant que les autres restent immobiles. Il y a

donc une hyperexcitabilité dans le centre spinal du côté lésé.

Un fait signalé également par Goldscheider et qui a son importance, c'est que si l'animal fait d'actifs mouvements avec ses membres sous l'influence d'excitations extérieures, la patte, dont les racines sensibles avaient été coupées et qui était déjà lâche, tombait en état tétanique. Ces deux expériences ont une importance capitale ; si l'action de la toxine sur le système sensitif d'une région est indispensable à la production de la contraction dans cette région, comment se fait-il que la région séparée de ses neurones périphériques soit précisément la seule qui se contracte, car les trois autres membres restent immobiles. Un tel résultat concorde parfaitement avec l'existence d'une partie de l'axe gris mise en état d'hyperexcitabilité par le poison.

La physiologie expérimentale a d'ailleurs récemment, entre les mains de Hering (1), établi des faits qui se rattachent étroitement à ce problème et qui l'éclairent d'un singulier jour. Sur une grenouille privée de cerveau, Hering coupe les racines postérieures ; elle tombe dans un état d'immobilité qui donne l'apparence de la mort. L'excitation du bout central des racines postérieures provoque des mouvements réflexes ; la moelle épinière, par elle-même, ne provoque aucun mouvement. Ces faits sont connus. Hering chercha alors si les substances qui, d'ordinaire, augmentent l'excitabilité de la moelle,

(1) HERING. — Ueber die nach Durchschneidung. *Pfluger's Archiv.*, 1894, p. 614.

comme la strychnine, pouvaient provoquer des mouvements ou s'ajouter comme stimulant. Il plaça directement la strychnine sur la moelle et il fut évident que ce poison n'exerçait aucune influence manifeste et qu'on pouvait abandonner l'animal jusqu'à sa mort, sans qu'il exécutât un mouvement ; mais dès que l'on excite mécaniquement ou faradiquement le bout central d'une racine sensitive, le pouvoir excito-moteur se montre extraordinairement accru et se manifeste par des contractures réflexes plus ou moins intenses. Ces essais présentent une étroite analogie avec notre question, qui reçoit ainsi une solution très simple, et en même temps conforme à nos connaissances et à nos conceptions anatomiques.

Ils sont d'autant plus instructifs, qu'ils donnent l'explication d'un résultat obtenu par MM. J. Courmont et Doyon, et sur l'interprétation duquel ils n'insistent pas. Dans leur 2^e mémoire (1) (Influence comparée du poison tétanique sur l'excitabilité des systèmes nerveux moteur et sensitif), ils rapportent l'expérience suivante :

Chez un jeune chien, atteint de contracture locale à la patte postérieure droite, sans trace de contracture ailleurs, ils coupent de chaque côté toutes les racines postérieures lombaires et les racines postérieures des premières paires sacrées. Les paires sacrées qui innervent la queue sont coupées en masse. Les deux pattes sont souples. La moelle est coupée très haut à l'union de la moelle lombaire et de

(1) J. COURMONT et DOYON. *Arch. de phys.* 1894, p. 365.

la moelle dorsale. Du côté tétanique, l'excitation faradique (écartement 30) des racines postérieures provoque une contraction des muscles correspondants. Du côté sain, le même courant appliqué sur les racines postérieures du côté correspondant ne provoque rien. Pour obtenir un effet minimum il faut rapprocher les bobines à 15. Le chien se débat un peu et gêne l'observation. On injecte alors dans la plèvre de l'animal six centigrammes de chlorhydrate de morphine. Au bout de quelques minutes, le chien reste parfaitement calme. On interroge de nouveau l'excitabilité des racines postérieures de chaque côté, on retrouve le même résultat. On remarque même le fait suivant : l'excitation des racines postérieures du côté sain, avec un courant faible et incapable de provoquer une réaction motrice dans le membre correspondant, détermine néanmoins dans les muscles de la patte opposée et primitivement tétanique des contractions très visibles. Enfin, ajoutent les auteurs, l'excitation directe de la moelle provoque des contractures dans la cuisse malade avec l'écartement 30. Elle n'est suivie dans les mêmes conditions d'aucun effet du côté sain.

Cette expérience est, à mon sens, la démonstration la plus parfaite de l'hyperexcitabilité dans lequel est mise la partie de l'axe gris correspondant à la région inoculée. C'est même une démonstration d'une rigueur absolue, puisque l'on a excité les racines des deux côtés avec des excitants égaux et que l'on a trouvé la moelle lésée quatre fois plus excitable que la moelle saine. C'est l'expérience d'Hering sous une autre forme. Elle prouve évidemment que la moelle est mise en état d'hyperexcitabilité et non que le système sensitif est devenu plus irritable.

Les données de l'expérimentation parlent donc en faveur de l'hyperexcitabilité centrale et non de l'irritation périphérique. Certains faits vont même à l'encontre de cette dernière hypothèse, et en particulier, la douleur, qui fait défaut dans les contractures locales, et qui devrait être un des premiers signes de l'irritation des terminaisons périphériques sensibles.

Sans rappeler combien il est extraordinaire qu'un poison, qui, injecté dans le sang, produit des contractions généralisées, ne puisse le faire que par l'intermédiaire des sphères sensibles et jamais qu'après une incubation plus ou moins longue, n'est-il pas surprenant qu'une cellule motrice intacte, sollicitée de façon continue par son nerf sensitif, se surmène au point d'imposer une contraction permanente au muscle qu'elle commande, sans jamais présenter des phénomènes de fatigue réflexe? Bien au contraire; le pouvoir excitomoteur de cette cellule s'exalte de plus en plus et les contractures sont d'autant plus violentes que la maladie se prolonge. Ces faits, inexplicables par la théorie de l'irritation périphérique, trouvent une solution simple dans la réalité d'une injure directe subie par la cellule motrice de la part de la toxine. Tout jusqu'ici démontre donc que le neurone est lésé par le poison; rien ne démontre que la terminaison sensitive est irritée par ce poison.

Affinité de la toxine tétanique pour les centres nerveux. — Cette hypothèse, qui considère le tétanos comme un empoisonnement du système nerveux central, a reçu une confirmation inattendue de recherches

toutes récentes, et entreprises dans une autre voie, dans le but de contrôler une théorie émise par P. Ehrlich et d'après laquelle l'empoisonnement par une toxine spécifique serait dû à la combinaison de cette toxine avec certaines cellules de l'organisme. D'après Ehrlich, les antitoxines ne seraient autre chose que des parties constituantes des cellules normales constamment éliminées, constamment régénérées au cours du processus d'immunisation et qui neutraliseraient la toxine circulant dans le sang en préservant ainsi l'organisme de son action nocive. Pour vérifier cette hypothèse. Wassermann (1), aidé de Takaki, a choisi la toxine tétanique comme objet de ses expériences.

En injectant à des souris blanches, qui sont particulièrement sensibles au tétanos, un mélange de toxine tétanique et de substance cérébrale ou médullaire, provenant de divers animaux sains et émulsionnée dans la solution physiologique de chlorure de sodium, Wassermann a vu les souris supporter des quantités de toxine tétanique, mortelles dans les conditions ordinaires. D'autre part, l'injection d'une émulsion de substance nerveuse, pratiquée quelques heures avant l'injection de toxine tétanique à dose mortelle, a même pu sauver les animaux en expérience.

On peut donner, à la même expérience, une forme plus saisissante. On fait une émulsion avec l'encéphale ou la moelle de cobayes, et on additionne cette émulsion de toxine tétanique; on laisse macérer le tout quelques heures, puis on centrifuge. Sous l'action de la

(1) WASSERMANN. — *Berliner Klinische Wochenschr.*, 1898, n° 1.

turbine, le mélange se sépare en deux couches : au fond du vase, la substance nerveuse ; au-dessus, le liquide opalin. Si les proportions de substance nerveuse et de toxine sont bien choisies, le liquide ne contient presque plus de toxine tétanique. Les centres nerveux semblent donc s'être comportés dans cette expérience comme s'ils étaient doués de propriétés antitoxiques et comme s'ils avaient neutralisé la toxine tétanique. Et, en effet Wassermann admet que les cellules nerveuses du cerveau et de la moelle épinière des mammifères jouissent normalement d'un pouvoir antitoxique vis-à-vis de la toxine tétanique. En réalité, le poison n'est point détruit, comme le croyait Wassermann ; il s'est déposé en même temps que matière nerveuse. Il adhère aux débris de cette matière, aux cellules mêmes et non aux substances solubles que ces cellules peuvent contenir, puisque le liquide obtenu par la centrifugation d'une émulsion de matière cérébrale ou médullaire est dépourvu de tout pouvoir toxique. On peut même le régénérer comme l'a montré Metchnikoff, et démontrer en même temps que les centres nerveux n'exercent aucune action antitoxique vis-à-vis de la toxine tétanique, mais manifestent seulement une très grande affinité pour cette toxine.

Quoi qu'il en soit de cette opinion, dont la discussion nous entraînerait hors de notre sujet, l'expérience de Wassermann conserve, au point de vue qui nous occupe, un intérêt de premier ordre, et nous montre, « se satisfaisant *in vitro* et pour ainsi dire, d'une façon tan-

gible, cette affinité de la cellule nerveuse et de la toxine tétanique (1). »

Que si l'on prétend qu'une telle affinité peut exister aussi bien entre la toxine tétanique et le neurone sensitif périphérique, c'est une objection qui, en l'état, n'a pas de valeur, puisque, à un fait démontré, on oppose une pure hypothèse.

Injection de toxine tétanique dans la substance cérébrale. — Mais cette affinité de la toxine tétanique et de la cellule nerveuse existe non seulement à l'égard du cerveau et de la moelle provenant d'animaux morts, mais aussi vis-à-vis du système nerveux vivant. A ce point de vue, les expériences de MM. E. Roux et Borrel (2) apportent une confirmation de haute valeur à notre manière de voir, et montrent cette affinité se réalisant sur le vivant. A la suite d'une inoculation intra-cérébrale de toxine tétanique, il se développe chez les animaux une maladie caractéristique, différente du tétanos ordinaire, et que les auteurs appellent tétanos cérébral. Chez le lapin, par exemple, le tétanos cérébral débute quelques heures après l'injection, par des signes d'excitation.

« Le lapin devient inquiet, change de place à chaque instant, prend une attitude particulière, le train relevé comme s'il ne pouvait s'asseoir complètement. En même temps, il paraît en proie à des hallucinations, cherche à

(1) F. ROUX ET A. BORREL. — Tétanos cérébral. *Ann. Inst. Past.*, 1898.

(2) E. ROUX ET BORREL. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1898, p. 225.

cacher sa tête, et, comme pris de terreur, tourne autour de sa cage. Si on le fait sortir, il s'élance haut sur pattes avec une démarche de lièvre. Souvent, à chaque foulée, les pattes postérieures projetées en avant dépassent la tête. Le désir de fuir est très marqué, le lapin parcourt le laboratoire, se réfugie dans les coins et se dresse contre les obstacles. Les émissions d'urine sont nombreuses et abondantes. Des crises convulsives, épileptiformes, surviennent plus ou moins fréquentes, soit spontanément, soit à la moindre excitation. L'animal tombe en grinçant des dents, le cou et les membres convulsés, mordant la litière de sa cage ; puis il se redresse et se met à manger pour retomber bientôt. Parfois les pattes postérieures sont écartées et mal habiles, et des trépidations musculaires rendent la démarche hésitante.

« Le tétanos cérébral du cobaye est tout aussi caractéristique que celui du lapin. Point de contractures permanentes, mais des crises convulsives plus ou moins répétées après lesquelles l'animal mange et se meut librement. Le besoin de fuir se manifeste chez ces animaux ; aussitôt qu'on les sort de la cage, ils partent en ligne droite par un mouvement rapide des pattes et comme mus par un ressort ; ils se heurtent au premier obstacle, tombent en convulsions, puis se relèvent et reprennent pour un temps leur allure normale.

« Chez le rat, les manifestations psychiques dominant, il est inquiet, attentif : pris, sans cause apparente, de terreurs soudaines, il court follement autour de sa cage. Si on ouvre celle-ci, il bondit sur le plancher, court se réfugier dans un coin, puis, l'accès passé, il se laisse prendre et reste calme pendant un certain temps, malgré les excitations. Durant la crise, il semble obéir à une impulsion intérieure,

il donne l'idée d'un animal pris de folie et en le considérant, on se demande si beaucoup d'affections psychiques ne sont point produites, elles aussi par la fixation sur certaines cellules nerveuses de toxines microbiennes élaborées à un moment donné dans l'intestin ou dans quelque autre partie du corps. Cet état peut durer plusieurs jours, le rat cesse de manger et meurt très amaigri.

« Chez les souris, le tétanos cérébral est moins dramatique. La dose de toxine, qui sous la peau les tuerait en trente à trente-six heures, introduite dans leur cerveau, paraît tout d'abord ne produire aucun effet; plus tard l'animal est stupéfié, lent dans ses mouvements et meurt amaigri sans contractures (1). »

En présence de ces faits, peut-on raisonnablement nier l'état d'hyperexcitabilité dans lequel ont été mises les cellules nerveuses qui ont subi le contact du poison. Et est-il besoin de faire intervenir une irritation périphérique ? Sans insister sur ce fait contraire à l'observation que le poison devrait se porter du centre à la périphérie, où localiserait-on cette irritation périphérique. Est-ce à l'endroit de la trépanation ? Mais la blessure est insignifiante et non souillée. De plus, ainsi que l'ont montré MM. E. Roux et Borrel, les symptômes dépendent des fonctions du territoire intoxiqué, et, en se servant de très faibles doses de toxine, on peut arriver à n'intéresser qu'un groupe de cellules limité.

Arrivés à ce point, la seule question qu'il nous reste-

(1) E. ROUX ET BORREL. — *Loc. cit.*

rait à résoudre, mais qu'on ne peut espérer élucider dans l'état actuel de la science, c'est la nature du phénomène intime qui se produit au contact de la cellule et du poison. Tout ce qu'on peut affirmer c'est que la cellule nerveuse subit de la part du poison une offense matérielle, à la suite de laquelle elle est mise en état d'hyperexcitabilité, que cette offense se traduit à nos yeux par une dégénérescence des granulations chromatophiles, qu'enfin elle demande un certain temps pour se produire, ainsi qu'en témoigne la période d'incubation qui précède l'apparition des symptômes. Quant à la nature de cette offense, on en est réduit aux hypothèses et les interprétations les plus singulières ont été données. Il est vraisemblable qu'il s'agit ici d'un phénomène d'ordre chimique. La toxine est fixée par la substance nerveuse, entre en combinaison avec elle, passe à l'état insoluble et impose à la cellule les désordres constatés par le microscope. Les expériences de M. Marie (1) tendent à démontrer que la toxine, en se combinant aux substances intracellulaires, perd ses propriétés tétanisantes. Les extraits des organes injectés provoquent des troubles immédiats, qui n'ont rien à voir avec les symptômes ordinaires du tétanos.

En résumant les notions précédemment acquises est-il possible de comprendre le mode d'action du poison tétanique et d'expliquer les manifestations symptomatiques si variées de cette intoxication. Quand on injecte de la toxine sous la peau de la patte d'un lapin, cette

(1) MARIE. — *Ann. Inst. Past.*, XI.

toxine va se fixer sur les cellules nerveuses de la moelle épinière où elle est conduite par deux voies : d'abord par le sang qui la répand dans tout l'organisme et d'où elle est extraite par les cellules nerveuses, mais en trop faible quantité pour produire des contractures ; en second lieu, par les nerfs, le long desquels elle se propage pour aller frapper les neurones moteurs qui commandent précisément les muscles de la région inoculée. Si l'intoxication est faible, la contracture restera locale ; si au contraire elle est intense, le poison continue à se propager le long de la moelle, envahit ses diverses régions, et cet envahissement se traduit par des désordres dans les régions exactement correspondantes et dont la marche suit une loi qui n'est autre que la loi d'affinité des divers groupes de cellules nerveuses pour la toxine tétanique.

C'est par une affinité de ce genre que l'on peut expliquer chez l'homme le début constant des symptômes par le trismus ; le bulbe présente chez lui une sensibilité spéciale à la toxine ; qui frappe dès le début la zone motrice de la cinquième paire.

En somme, l'évolution symptomatique du tétanos n'est que la manifestation d'une série de combinaisons chimiques, dont la marche est déterminée par les affinités de la toxine pour certains groupes de neurones moteurs.

CONCLUSIONS

Les résultats fournis par l'anatomie pathologique concordent avec les fait établis par l'expérimentation et nous permettent de poser les conclusions suivantes :

1° La toxine tétanique est un poison du système nerveux central.

2° Elle manifeste une affinité toute spéciale pour les cellules motrices de la moelle épinière et du bulbe.

3° Cette affinité a pour conséquence une fixation du poison par la cellule nerveuse qui, après une période d'incubation plus ou moins longue, présente toujours des altérations matérielles.

4° La réalité de ces altérations est surtout mise en évidence par la méthode de Nissl et a été confirmée par la presque unanimité des observateurs qui les ont recherchées.

5° Les altérations décrites par les auteurs ne sont pas toujours concordantes ; mais tous sont d'accord pour reconnaître que les granulations de Nissl subissent,

sous l'influence de la toxine, de profonds changements.

6° Ces altérations peuvent n'être que temporaires.

7° Elles reconnaissent sans doute pour cause une combinaison de la toxine avec certaines substances intracellulaires solides.

8° La contracture tétanique est un acte de nature réflexe au même titre que le tonus musculaire, c'est-à-dire qu'elle nécessite pour se produire une excitation partie de la périphérie.

9° Des éléments constitutifs de l'arc réflexe : terminaison périphérique, nerf sensitif, neurone central, nerf moteur, plaque motrice et muscle, le neurone central subit seul l'injure du poison.

10° Cette injure qui se traduit par une lésion matérielle a pour conséquence de mettre le neurone en état d'hyperexcitabilité. C'est cette hyperexcitabilité qui crée la contracture.

11° L'évolution symptomatique du tétanos n'est que la manifestation d'une série de combinaisons chimiques, dont la marche est déterminée par des affinités entre la toxine et certains groupes de neurones moteurs, affinités dont la cause nous échappe.

Vu : Le Doyen,
BROUARDEL

Vu par le président de la thèse,
RAYMOND

Vu et permis d'imprimer,
Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD

EXPLICATION DE LA PLANCHE

Fig. 1. — Lapin normal, cellule motrice de la corne antérieure de la moelle lombaire ; *c.* cylindraxe, *p.* prolongement protoplasmique.

Fig. 2. — Lapin ayant reçu une dose de culture tétanique mortelle en quatre jours, et sacrifié au début du quatrième jour. Cellule motrice de la corne antérieure de la moelle lombaire montrant une fragmentation déjà avancée des granulations de Nissl.

Fig. 3. — Même lapin, cellule motrice de la corne antérieure de la moelle lombaire montrant une réduction en fines particules des granulations de Nissl.

Fig. 4. — Lapin ayant reçu une dose de toxine tétanique mortelle en trois jours, et traité au bout de 24 heures par une injection d'antitoxine dans la substance cérébrale. Cellule motrice de la corne antérieure de la moelle lombaire montrant le volume considérable des granulations de Nissl.

Verick. Oc. 1. Obj. imm. $\frac{1}{11}$.

Fig. 1

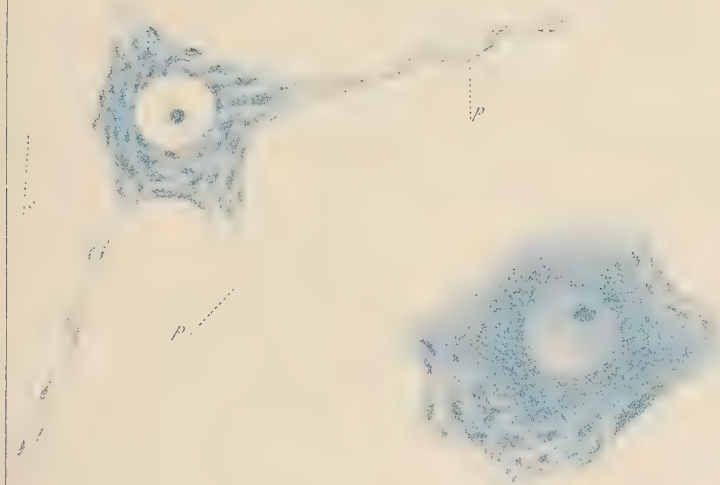
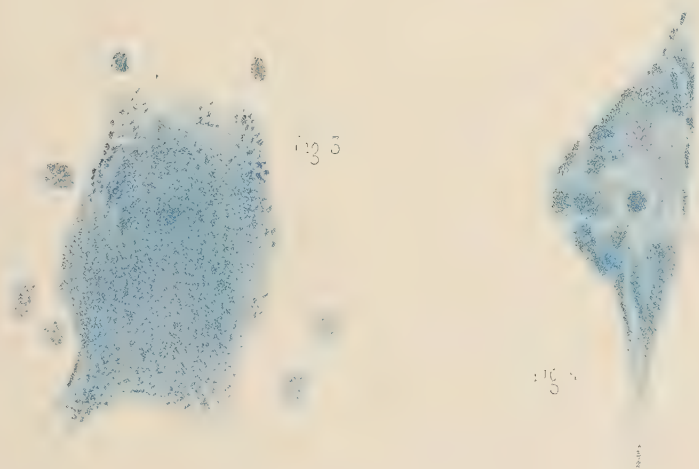


Fig. 2



BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Notes sur les lésions des nerfs dans le tétanos expérimental. — *Arch. de Méd expér.*, 1892.
- ALBUTT. — On the change of the spinal cord. in tetanus. — *Trans. of. the Path. Soc.*, 1871.
- AMIDON. — *New-York. Archiv.*, 1879.
- ARLOING ET TRIPIER. — *Arch. de Méd. exp.*, 1870.
- AUFRECHT. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1878.
- AUTOKRATOW. — Recherches expérimentales sur le mode de production des contractures dans le tétanos. — *Arch. de méd. exp.*, 1892.
- BANNISTER. — Path. of Tetanus. — *The journal of nervous and mental diseases*, 1876.
- BECK. — Ueber die Veränderungen der Nervenzellen beim experimentellen tetanus. — *Ungarisch Archiv. für Medizin*, 1894.
- BELLINGERI. — *Annali univer., di med.*, 1834.
- BILLROTH. — *Allgem. Chir. Path. und Therap.*
- BONARDI. — Contributo all'etiologia e all'anatomia pathologica del tetano traumatico. — *Gaz. med. ital. lomb. Milano*, 1888.
- BONOME. — Sur les altérations de la moelle épinière dans le tétanos. — *Arch. ital. de Biologie*, 1890.

- BORREL. — Voy. Roux.
- BRIGIDI. — Intorno alle alterazioni della midolla spinale nel tetano speriment. — *Oss. med. Palermo*, 1879.
- BROCA. — *Gaz. Hop.* 1870, p. 183.
- BROWN-SEQUARD. — *Soc. de chirurgie*, 1870, p. 134.
- BOUCHARD. — *In Thèse Conor 1870 et Thèse Guichard*, 1872.
- BRUNNER. — Zur pathogenese des kopftetanus. — *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1891.
- Id. — Experimentelle und Klinische studien über den Kopf tetanus. — *Beit. zur Klin. Chir. Tübingen*, 1893.
- Id. — Die bisherigen Resultate experimenteller untersuchungen über die art der Wirkung des Tetanusgiftes auf der Nervensystem. — *Deutsch. Medicin Wochensch.*, 1894, n° 5.
- BRUSCHETTINI. — Sulla diffusione nell'organism del veneno tetano. — *Rif. med. Napoli*, 1890.
- BUSCKE UND OERTEL. — *Deutsch. Medic. Wochensch.*, 1898.
- COATS. — On the pathology of tetanus und hydrophobia. — *Med. Chir. Trans.*, 1878.
- COURMONT ET DOYON. — *Arch. de Physiol.*, 1893.
- Id *Ibid.*, 1894.
- Id *Ibid.*, 1895.
- Id. — *Soc. de biologie*, 1892.
- CRAIG. — *Case of tetanus Quat. Trans. Lancaster*, 1882.
- CURLING. — *A Treatise on Tetanus*, London, 1836.
- DEMME. — *Beiträge zur Pathologie des Tetanus*, 1859.
- DICKINSON. — *Med. Chir. Trans.*, 1868.
- DUJARDIN BAUMETZ. — *Thèse d'agrégation*, Paris 1872.
- ELISCHER. — *Virchow's Archiv.*, 1870.
- FABER. — Die Pathogenese des Tetanus. — *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1890.
- FLATAU. — Voy. Goldscheider.
- FRORIEP. — *Neue Notizen*, 1837.

- GOLDSCHIEDER. — Comment agit le poison tétanique sur le système nerveux? — *Zeitschrift. für Klin. med.*, 1894.
- GOLDSCHIEDER. — Weitere Beiträge zur Pathologie der Newenzellen. — *Fortschritte der medicin*, 1897, n° 16.
- GOLDSCHIEDER ET FLATAU. — *Fortschritte der medicin*, 1898.
- GUICHARD. — Voy. Bouchard.
- GUMPRECHT. — Zur Pathogenese des Tetanus. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1894.
- HARNACK ET HOCHHEIM. — *Zeitschrift. für Klin. med.*, 1894.
- HAYEM. — *Thèse d'agrégation*, Paris.
- HERING. — *Pflüger's Archiv.*, 1894.
- JOFFROY. — *Soc. de biol.*, 1870.
- KITASATO. — *Deuts. Med. Wochensch.*, 1889.
- Id. — *Zeitsch. für Hygiene*, 1881.
- KLEMM. — Zur frage des Kopftetanus. — *Berlin Kl. Wochensch.*, 1893.
- KONRAD. — Contributo alla path. of tétan. — *Pest. med. chir. Press* (1888).
- LAVERAN. — Contribution à l'anatomie pathologique du tétanos. — *Arch. de phys.*, 1877.
- LECLERC. — Voy. Quinquaud.
- LEPELLETIER. — *Rev. med.*, 1827.
- LEYDEN. — Beiträge zur pathologie des Tetanus *Virchow's Archiv.*, 1863.
- LILOVILLE. — *Soc. biologie*, 1869.
- LOCKART-CLARKE. — *The Lancet*, 1864.
- Id. — *Ibid.*, 1865.
- Id. — *Med. chir. Transact*, 1865.
- LUYS. — Recherches sur le système nerveux, Paris 1863.
- MARIE. — *Ann. Inst. Pasteur*, t. XI
- MARINERCO. — *Presse médicale*, 1897.
- MATHIEU. — *Dict. Ency., de Sc. Méd.*

- MATUSZINSKI. — *Gazette Médicale*, 1837.
- MICHAUD. — Recherches anatomo-pathologiques sur l'état du système nerveux. *Arch. de Physiologie*, 1872.
- NEHRICH. — Ein beiträge zur lehre von Kopftetanus.
- NISSL. — Mittheilungen zur normalen und pathologischen anatomie der Nervenzellen. *Allg. — Zetrchr f. Psycheatrie*, 1893.
- PES. — Sulle alterazioni del sistema nervoso nel tetano sperimentale. — *Giorn. della R. accad. di Medicina di Torino.*, 1893.
- PESTANA. — Sur la diffusion du poison du tétanos. — *Soc. biol.*, 1890.
- PITRES ET VAILLARD. — Contribution à l'anatomie pathologique du tétanos traumatique. — *Archiv. gén., de Med.*, 1888.
- POGGI. — *Annali universi di Med.*, 1828.
- Id. — *Archiv., géné de med.*, 1828.
- PONCET. — *Nouv. Dict., de Médec., et de Chirurgie pratiques.*
- QUINQUAUD. — *In Thèse Leclerc*, 1872.
- RANVIER. — In Dujardin Baumetz. — *Thèse d'agrégation*, 1872.
- RICHELOT. — *Thèse d'agrégation*, 1873.
- RICHET. — *Soc., biol.*, 1876.
- ROBERTS. — *A case of céphalic tetanus*, *Lancet*, 1891.
- ROBIN. — *Bull. de therap.*, 1868.
- ROKITANSKY. Sitzungberichte der R.R. AKAD. der Wissenschaft, 1857.
- ROOS. — *Path. soc., et med. Times and Gaz*, 1879.
- ROSE. — *Pitha Billroth. Chir.*
- ROUX et BORREL. — Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos. — *Ann. Inst. Past.*, 1898.
- ROUX et VAILLARD. — *Ann. Inst. Past.*, 1893.
- SCHNELL. — *Doctrines relatives au tétanos*, 1891.

SCHULTLE. — Ueber die anatomische Grundlage des Tetanus. — *Neurol-Centralb.*, 1882.

TIZZONI UND GIUSEPPA CATTANI. — Untersuchungen ueber den Tetanusgift. — *Archiv. f. exp. Path. und Phys.*, 1890.

TYSON. — The results of a minute examination of the spinal cord in two cases of acute tetanus. — *The Practitioner*, 1877.

VAILLARD et VINCENT. — *Ann. Inst. Past.*, 1891.

Id. — *Soc., biol.*, 1890.

Id. — *Comptes-rendus Ac. des Sc.*, 1891.

VENTORI. — Einige Beobachtungen uber anato-path Veränderungen bei einem Fall vom Tetanus Traumaticus. — *Centralblatt fur Allg. Path., und Path. Exper.*, 1892.

VERNEUIL. — Contribution à l'anatomie pathol., du tétanos. — *Soc., Chir.*, 1872.

Id. — *Gaz. Hop.*, 1872.

Id. — *Rev. de Chir.*, 1887.

VINCENZI. — Sur les fines altérations morphologiques des cellules nerveuses dans le tétanos expérimental. — *Archivio per le sc., med.*, 1897.

VULPIAN. — *Leçons sur le système nerveux.*

WASSERMANN. — *Berl. Klin. Wochensch.*, 1898.

WOAOS. — *Lancet*, 1878.

WUNDERLICH. — *Archiv. der Heilkunde*, 1862.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	5
PREMIÈRE PARTIE. — LÉSIONS MÉDULLAIRES.	9
Autopsies et observations macroscopiques	12
Recherches microscopiques	14
Méthode de Nissl.	32
Résumé.	46
Recherches personnelles	48
DEUXIÈME PARTIE. — MÉCANISME DES CONTRACTIONS.	61
La contracture initiale	62
Action du curare	67
Section des nerfs moteurs.	68
Action du chloroforme.	68
Destruction de la moelle lombaire.	69
Théorie de l'irritation centrale	71
Théorie de l'hyperexcitabilité centrale.	73
Théorie de l'irritation périphérique.	74
Mode de propagation du poison.	75
Action de la cocaïne.	76
Section des racines postérieures.	77
Affinité de la toxine tétanique pour les centres nerveux.	86
Injection de toxine tétanique dans la substance cérébrale.	89
Conclusions.	94
Explication de la planche	96
Bibliographie	97

